

**UNTERSUCHUNG ZUR ORALEN UND INTRADUODENALEN
VERABREICHUNG VON GLUCOSE UND FRUCTOSE
BEI STOFFWECHSELGESUNDEN PERSONEN UND
BEI DIABETIKERN**

Martin Huber
—

1976
—

Aus der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses
München Schwabing (Chefarzt Prof. Dr. H. Mehnert)
und der Forschergruppe Diabetes, München
(gemeinsame Leitung Prof. Dr. H. Mehnert
und Prof. Dr. O. Wieland)

UNTERSUCHUNG ZUR ORALEN UND INTRADUODENALEN
VERABREICHUNG VON GLUCOSE UND
FRUCTOSE BEI STOFFWECHSELGESUNDEN PERSONEN
UND BEI DIABETIKERN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Martin Huber
aus Reutlingen

München 1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. M. Haslbeck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Mehnert

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 10. 1976



MEINEN ELTERN GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553812_0099

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Methodik	4
2.1 Untersuchungsgut	4
2.2 Durchführung der Untersuchungen	5
2.3 Chemische Nachweise	8
2.4 Statistische Auswertung	13
3. Ergebnisse	
3.1 Abbildungen	15
3.2 Tabellen	20
3.3 Besprechung der Ergebnisse	35
3.3.1 Vergleichende intraduodenale und orale Glucoseapplikation	35
3.3.2 Intraduodenale Verabreichung von Glucose innerhalb von 30 Minuten	38
3.3.3 Intraduodenale Dauerinfusion mit Glucose	39
3.3.4 Vergleichende intraduodenale und orale Fructoseapplikation	40
3.3.5 Vergleich intraduodenal verabreichter Glucose und Fructose	42
3.3.6 Vergleich oral verabreichter Glucose und Fructose	44
3.3.7 Kontrolluntersuchung	44
3.3.8 Vergleich oral verabreichter Glucose und Fructose bei Diabetikern	45

4. Diskussion	47
4.1 Diskussion des vorliegenden Schrifttums	47
4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse	52
5. Zusammenfassung	61
6. Literaturverzeichnis	64

1. Einleitung

Die Aufrechterhaltung der Glucosekonzentration im Blut ist ein lebensnotwendiger Vorgang. Man kann die Glucosehomöostase vereinfacht als einen Regelkreis darstellen, in dem die Blutglucosekonzentration als Regelgröße und die B-Zellen des Pankreas als Regler fungieren. Unter physiologischen Bedingungen ist eine wesentliche Störung des Gleichgewichtes der Blutglucosekonzentration lediglich aus dem Intestinaltrakt nach der Nahrungsaufnahme zu erwarten. Die resorbierten Kohlenhydrate der Nahrung, und hierzu zählen insbesondere Glucose und Fructose, wirken als Störgröße auf den Regelkreis ein. Um das Gleichgewicht rasch wieder herzustellen, besteht neben der direkten Wirkung der Glucose auf die B-Zellen des Pankreas ein Hilfsmechanismus. Die während der intestinalen Glucoseresorption freigesetzten Enterohormone stimulieren zusätzlich direkt die Insulinsekretion (1,8,23,24,31,33,38,39).

Untersuchungen an Mensch und Tier haben gezeigt, daß die Zuckeralkohole Sorbit und Xylit nur sehr langsam resorbiert werden. Glucose und Galaktose werden am schnellsten aufgenommen, während Fructose eine Mittelstellung einnimmt (19). Unabhängig von der oral verabreichten Glucosemenge findet man bei Versuchstieren nach Glucoseapplikation den Zucker nur in den oberen Darmsegmenten. Die Glucoseresorption aus dem Darm erfolgt so rasch, daß die Resorptionskapazität nicht ausgelastet wird (10). Die rasche Resorption reiner Glucose ist für

den Diabetiker von Nachteil, da der absolut oder relativ an Insulin verarmte Organismus schnell und unkontrolliert mit Traubenzucker überflutet wird. Die Resorptionsgeschwindigkeit bildet demnach ein wichtiges Merkmal für die Beurteilung von sogenannten Diabetikerzuckern. Für das Kohlenhydratangebot an den Darm und damit für die Kohlenhydratresorption ist außerdem die Magenentleerung von wesentlicher Bedeutung (13,26). Im Tierversuch und am Menschen konnte gezeigt werden, daß die Magenentleerung wesentlich vom osmotischen Druck der applizierten Lösungen abhängt (26).

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Bedeutung der Magenentleerung bei der Regulation enteral verabreichter Glucose und Fructose bei stoffwechselgesunden Probanden vergleichend zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurden die Kohlenhydrate oral und intraduodenal appliziert. Außerdem wurde bei Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus Glucose und Fructose oral verabreicht. Die Untersuchungen bei Diabetikern wurden insbesondere auch deshalb durchgeführt, da die Zuckeraustauschstoffe, deren wichtigster Vertreter die Fructose darstellt, weitgehend insulinunabhängig verwertet werden. Diese Substanzen sind also den Zuckern vom Glucosetyp in der Diätetik des Diabetes mellitus überlegen. Das immer wieder geforderte Verbot aller Süßungsmittel bei Diabetikern geht an der Realität vorbei, da entsprechende Umfragen gezeigt haben, daß nur 17 % der befragten Diabetiker

bereit sind, auf Zuckeraustauschstoffe oder Süßstoffe zu verzichten.

2. Methodik

2.1 Untersuchungsgut

Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte bei zwei Probandengruppen:

1. Stoffwechselgesunde Versuchspersonen mit einem Durchschnittsalter von 25 Jahren (22 -28 Jahren). Bei allen Probanden bestand keine familiäre Diabetesbelastung und kein Übergewicht (weniger als 110% des Idealgewichts).
2. Patienten mit einem nachgewiesenen, nicht insulinbedürftigen Diabetes mellitus.

Zu 1.

Bei freiwilligen, männlichen Probanden (n=9) wurden vergleichende orale und intraduodenale Belastungen mit Glucose durchgeführt. In einer Untersuchungsreihe wurde 50g Glucose (in 400 ml Flüssigkeit) oral und intraduodenal bei jeweils denselben Probanden verabreicht. Die Zeitdauer der Kohlenhydratzufuhr betrug 15 Minuten.

In einer weiteren Untersuchungsreihe wurde bei 6 Probanden oral und bei 8 Probanden intraduodenal, wie bei der vergleichenden oralen und intraduodenalen Glucoseapplikation, 50 g Fructose in 400 ml Flüssigkeit infundiert. Die Zeitdauer der Fructoseinfusion betrug ebenfalls 15 Minuten. Um metabolische Streuveränderungen durch das Legen der Duodenalsonde oder der intraduodenal verabreichten Flüssigkeitsmenge auszu-

schließen, wurde bei zwei Probanden isotone Kochsalzlösung (400 ml in 15 Minuten) verabreicht.

Außerdem wurde 6 Personen intraduodenal 50g Glucose in 400 ml kontinuierlich über einen längeren Zeitraum von 30 Minuten infundiert. Weiteren 7 Probanden wurde Glucose in einer Dosierung von 50g in 400 ml (12,5 %-ige Glucoselösung) als intraduodenale Dauerinfusion (Infusomat, Braun Melsungen) über zwei Stunden appliziert.

Zu 2.

Glucose- bzw. Fructosetoleranztests mit je 50g Glucose bzw. Fructose in 400 ml Flüssigkeit wurden bei Diabetikern vom Erwachsenentyp (n=6), die mit einer Sulfonylharnstofftherapie gut eingestellt waren, durchgeführt. Der Zeitraum der Kohlenhydratzufuhr betrug maximal 5 Minuten.

.2 Durchführung der Untersuchungen

Alle Probanden wurden angewiesen und belehrt, mindestens 3 Tage vor der Untersuchung eine kohlenhydratreiche Kost von durchschnittlich 250g Kohlenhydrate (zumindest 200g Kohlenhydrate) zu sich zu nehmen.

Der zeitliche Abstand der vergleichenden oralen und intraduodenalen Belastungen mit jeweils 50g Kohlenhydrate betrug 4-5 Tage. Am Versuchstag wurde den nüchternen Probanden morgens zwischen 7 und 8 Uhr eine Duodenalsonde gelegt und deren Sitz in der Pars descendens bzw. Pars horizontalis des Duodenum

röntgenologisch kontrolliert (Abb. 1). 10-15 Minuten nach Legen eines Polyäthylenkatheters in die Kubitalvene wurde die Glucose bzw. Fructose als 12,5 %-ige Lösung (50g in 400 ml Flüssigkeit, Temperatur ca. 30° C) in Form einer Kurzinfusion innerhalb von 15 Minuten durch die Duodenalsonde verabreicht. Bei den oralen Vergleichsuntersuchungen wurde die Glucose bzw. Fructose in derselben Menge und demselben Zeitintervall oral zugeführt. Das Beobachtungsintervall begann mit dem Einsetzen der duodenalen bzw. oralen Zufuhr. Die Untersuchungsdauer betrug jeweils 2 Stunden.

Venenblut wurde aus dem Polyäthylenkatheter und Kapillarblut aus der angewärmten Fingerbeere vor Testbeginn und in den aus den Abbildungen und Tabellen zu ersehenden Zeitintervallen gleichzeitig entnommen. Während der Untersuchung verblieben die Probanden auf einer Liege in halbaufgerichteter Stellung. In gleicher Art wurde bei der intraduodenalen Verabreichung von 400 ml physiologischer Kochsalzlösung (Kontrollversuch) verfahren.

Die intraduodenale Infusion einer 12,5 %-igen Glucoselösung (50g in 400 ml) über 30 Minuten wurde kontinuierlich mit einer Spritze manuell (27 ml/Minute) durchgeführt; die Blutentnahme erfolgte wie oben beschrieben.

Bei den Untersuchungen mit intraduodenalen Dauerinfusionen über einen längeren Zeitraum wurde Glucose als 12,5 %-ige Lösung (50g in 400 ml Flüssigkeit) mit einer Infusionspumpe (Infusomat, Braun Melsungen) über einen Zeitraum von 2 Stunden kontinuierlich infundiert und ebenfalls Venen- und Kapillarblut

in regelmäßigen Abständen entnommen. Nach Ende der Glucoseinfusion wurden in 10-minütigen Intervallen noch weitere 3 Blutentnahmen vorgenommen.

Bei den vergleichenden Untersuchungen bei Diabetikern wurde Glucose bzw. Fructose (jeweils 50 g als 12,5 %-ige Lösung; zusammen mit der therapeutischen Sulfonylharnstoffdosis) innerhalb von 5 Minuten oral zugeführt. Die Untersuchungsdauer betrug 2 Stunden. Die Blutentnahmen erfolgten wiederum venös und kapillär in 15- bzw. 30-minütigen Abstand (siehe Abbildungen und Tabellen).

Bei allen Untersuchungen wurden die Glucosekonzentrationen im Venenblut, im Kapillarblut (jeweils Doppelanalysen), sowie die Konzentrationen der freien Fettsäuren und des Seruminsulins bestimmt. Außerdem wurden in einzelnen Untersuchungsreihen das freie Glycerin im Serum sowie Lactat und Pyruvat im Blut analysiert. In allen Testreihen, bei denen Fructose verabreicht wurde, wurden neben den Glucosekonzentrationen im Venen- und Kapillarblut auch die entsprechenden Fructosekonzentrationen mitbestimmt. Bei allen Versuchen erfolgte die Bestimmung der Glucosekonzentration im Harn vor und nach Ende der Untersuchung.

2.3 Chemische Nachweise

Glucose

Methode: Enzymatische Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (35).

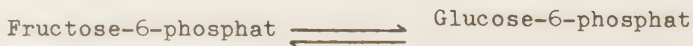
Prinzip: $\text{D-Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{Hexokinase}} \text{G-6-P} + \text{ADP}$
 $\text{G-6-P} + \text{NADP} \xrightarrow{\text{G-6-PDH}} \text{Gluconat-6-phosphat} + \text{NADPH} + \text{H}^+$

Beide Reaktionen verlaufen stöchiometrisch. Das Gleichgewicht der beiden hintereinander ablaufenden Reaktionen liegt weit auf der Seite des 6-Phospho-Gluconats. NADPH ist Meßgröße und wegen seiner Absorption im langwelligen UV-Bereich (366 nm) leicht zu bestimmen.

Blut aus der gestauten Vene, der Arterie bzw. der Fingerbeere wurde sofort mit Perchlorsäure (0,33 N) enteiweißt. Die Glucoseanalysen im Harn wurden nach Vorverdünnung mit aqua bidest direkt durchgeführt. Alle Glucosebestimmungen erfolgten mit Doppelenteiweißungen und Doppelanalysen an jeweils demselben Tag.

Fructose

Nach Ablauf der mit Hexokinase und Glucose-6-phosphatdehydrogenase gestarteten Bestimmung der Glucose, wird durch Zugabe von Phosphoglucoisomerase in einem zweiten Enzymschritt folgende Reaktion gestartet:



Das in der Untersuchungslösung vorhandene Fructose-6-phosphat wird also ebenfalls unter Freisetzung von NADPH über Glucose-

6-phosphat in Gluconat-6-phosphat übergeführt. Das NADPH wird wiederum über seine Absorption bestimmt.

Insulin

Methode: Radioimmunologische Bestimmung im Serum nach Herbert und Mitarbeiter (20), modifiziert nach Löffler und Weiss (22).

Prinzip: Eine konstante Menge radioaktiv markierten Hormons konkurriert um die Bindungsstellen an einer limitierten Antikörpermenge.

Nach Wahl geeigneter Konzentrationen von ^{125}J -markiertem Insulin und Antikörper ist ein System erstellbar, in dem das Verhältnis von antikörpergebundenem und freiem, jodmarkiertem Hormon von der Konzentration des nicht markierten Insulins abhängt. Die Trennung des freien vom antikörpergebundenen Insulins erfolgt durch Adsorption des freien Insulins an Dextran-beschichtete Aktivkohle. Nach sorgfältigem Mischen und Zentrifugieren wird die Radioaktivität im Überstand gemessen. Zur Bestimmung der unbekannten Seruminsulinkonzentrationen wurden jeweils Dreifachproben angesetzt. Die Auswertung erfolgt rechnerisch gegen eine aus unmarkiertem Standardinsulin im selben Versuchsansatz erstellte Eichkurve (22).

Freie Fettsäuren

Methode: Kolorimetrische Bestimmung im Serum nach Duncombe (6).

Prinzip: $\text{Cu} - \text{FFS} + \text{Na} - \text{Diäthylthiocarbamat} \longrightarrow$

$\text{Cu} - \text{Diäthylthiocarbamat} + \text{Na} - \text{FFS}$

Die freien Fettsäuren werden nach Versetzen des Serums mit dem zweiwertigen Kupfersalz Kupfernitrat als fettsaures Kupfersalz mit Chloroform extrahiert. Das im Salz der Fettsäuren enthaltene Kupfer bildet mit Natriumdiäthylthiocarbamat eine intensiv gefärbte Komplexverbindung, die photometrisch bei Hg 436 nm gemessen werden kann. Die Farbintensität ist proportional dem Gehalt der Probe an freien Fettsäuren. Die Auswertung erfolgt gegen eine Standardlösung geeigneter Molarität aus Palmitin-, Stearin- und Oleinsäure. Alle Serumproben wurden mit Doppelbestimmungen analysiert. Die Konzentrationen der freien Fettsäuren werden in mval/l bzw. in $\mu\text{val/l}$ angegeben.

Glycerin

Methode: Enzymatische Bestimmung im Serum nach Eggstein und Kreutz (7).

Prinzip: $\text{Glycerin} + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{GK}} \text{Glycerin} - 3 - \text{P} + \text{ADP}$
 $\text{ADP} + \text{Phosphoenolpyruvat} \xrightleftharpoons{\text{PK}} \text{Pyruvat} + \text{ATP}$
 $\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightleftharpoons{\text{LDH}} \text{Lactat} + \text{NAD}^+$

Es bedeutet dabei GK Glycerokinase, PK Pyruvatkinase und LDH Lactatdehydrogenase.

Bei der Phosphorilierung von Glycerin mit Glycerokinase entsteht aus ATP ADP. Mit Phosphoenolpyruvat als Phosphatdonator wird ADP unter Bindung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt. Im letzten Reaktionsschritt wird Pyruvat zu Lactat hydriert und NADH zu NAD oxydiert. Das Gleichgewicht der Lactatdehydrogenasereaktion liegt ganz auf der Seite des Lactats. Das während der Reaktion verbrauchte NADH ist der Glycerinmenge proportional. Die Extinktionsabnahme von NADH bei 366 nm ist Meßgröße und erlaubt die Berechnung der Glycerinkonzentration.

Lactat

Methode: Enzymatische Bestimmung von L-Lactat im Blut nach Hohorst (21).

Prinzip: $\text{L-Lactat} + \text{NAD}^+ + \text{Hydrazin} \xrightarrow[\text{pH } 9,5]{\text{LDH}} \text{Pyruvathydrazon} + \text{NADH} + \text{H}^+$

Da das Gleichgewicht der Reaktion weit auf Seiten des Lactats liegt, müssen die Reaktionsprodukte durch alkalisches Milieu und Abfangen des entstehenden Pyruvats als Hydrazon aus dem Gleichgewicht entfernt werden. Das während der Reaktion gebildete NADH ist proportional der Lactatmenge und auf Grund der Absorption bei 366 nm bestimmbar.

Pyruvat

Methode: Enzymatische Bestimmung von Pyruvat im Blut nach Czok und Lamprecht (4).

Prinzip: $\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactat} + \text{NAD}^+$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf Seiten des Pyruvat, sodaß ein quantitativer Umsatz garantiert ist. Die Oxydation des NADH ist dem Substratumsatz proportional und wird photometrisch bei 366 nm gemessen.

2.4 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die Berechnung der Versuchsergebnisse erfolgte nach folgenden Formeln:

Berechnung der Mittelwerte aus den Einzelwerten:

Mittelwert:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

n = die Anzahl der Glieder

Erstellung der Standardabweichung der Einzel- wie der Mittelwerte:

Die Varianz der Standardabweichung ergibt sich aus:

$$s^2 = \text{Varianz} = \frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (x - \bar{x})^2$$

Die nicht negative Quadratwurzel der Varianz ist die Standardabweichung:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum (x - \bar{x})^2}$$

Die Standardabweichung des Mittelwertes ist:

$$\text{S.E.M.} = \frac{s}{\sqrt{n-1}}$$

In den Tabellen und Zeichnungen wurde jeweils der Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung des Mittelwertes S.E.M. angegeben.

Signifikanzbestimmungen:

Die zeitlich zueinander gehörenden Mittelwerte wurden miteinander verglichen und die Unterschiede auf Signifikanz geprüft. Die Prüfung der Wahrscheinlichkeit wurde mit dem t-Test nach Student vorgenommen. Unterschiede galten als signifikant, wenn die Wahrscheinlichkeit, daß der Unterschied zufällig entstand, kleiner als 5 % ($p < 0,05$) war.

Berechnung der Testgröße t:

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) + n}{s_1^2 + s_2^2}$$

Die Werte von t finden sich in den Tabellen, die die Signifikanzschranken für die Studentverteilung angeben. Dabei wird in der Spalte der Freiheitsgrade "n-1" der errechnete Wert von t gefunden und kann einem bestimmten p zugeordnet werden.



Abbildung: 1

Verhalten von Blutglucose und Seruminsulin (IRI) nach intra-duodualer (---) und oraler (—) Verabreichung von 50g Glucose bei Stoffwechselgesunden ($n=9$)

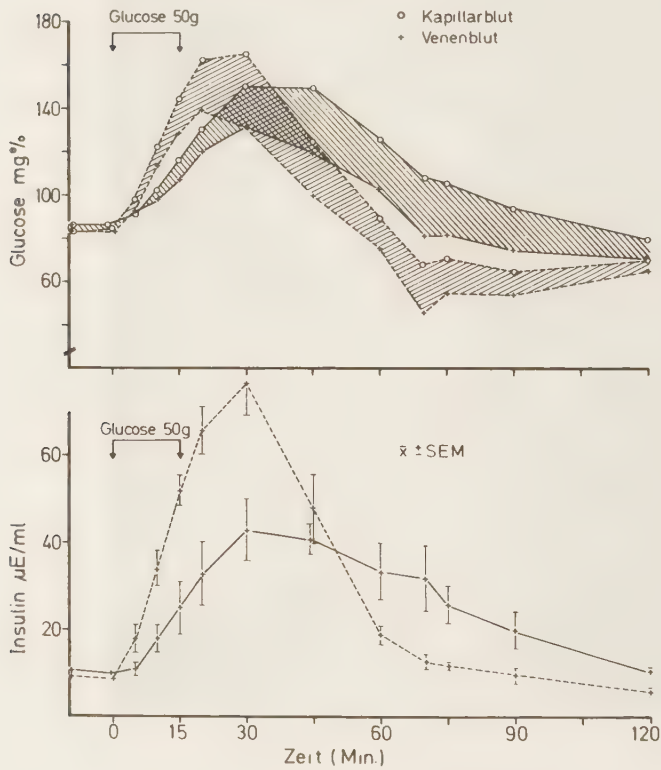


Abbildung: 2

Verhalten von Blutglucose und Serumsulin nach intraduodenaler Verabreichung von 50g Glucose oder 50g Fructose bei stoffwechselgesunden Probanden

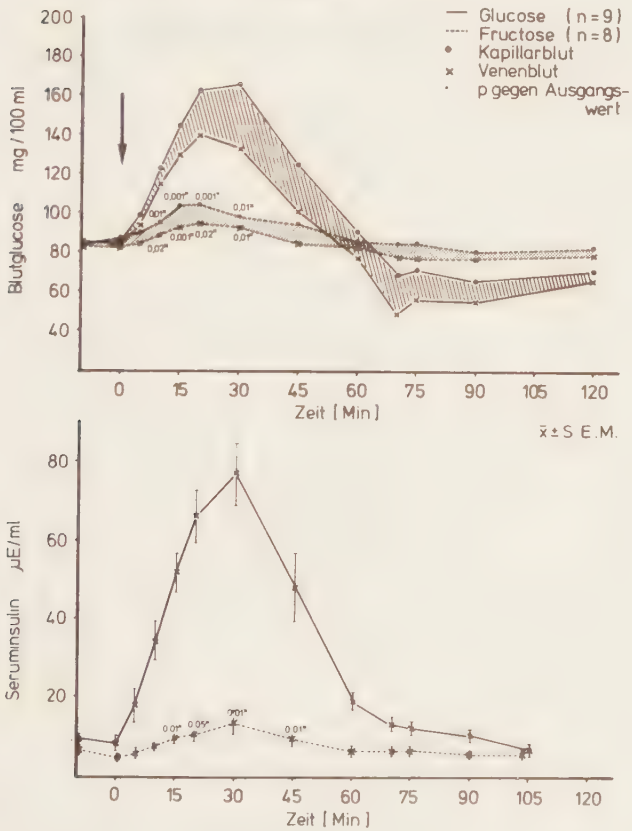


Abbildung: 3

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen (in mg/100ml und in % des Ausgangswertes) bei 6 Erwachsenen-Diabetikern nach oraler Verabreichung von 50g Glucose bzw Fructose (zusammen mit der üblichen Sulfonylharnstoffdosis)

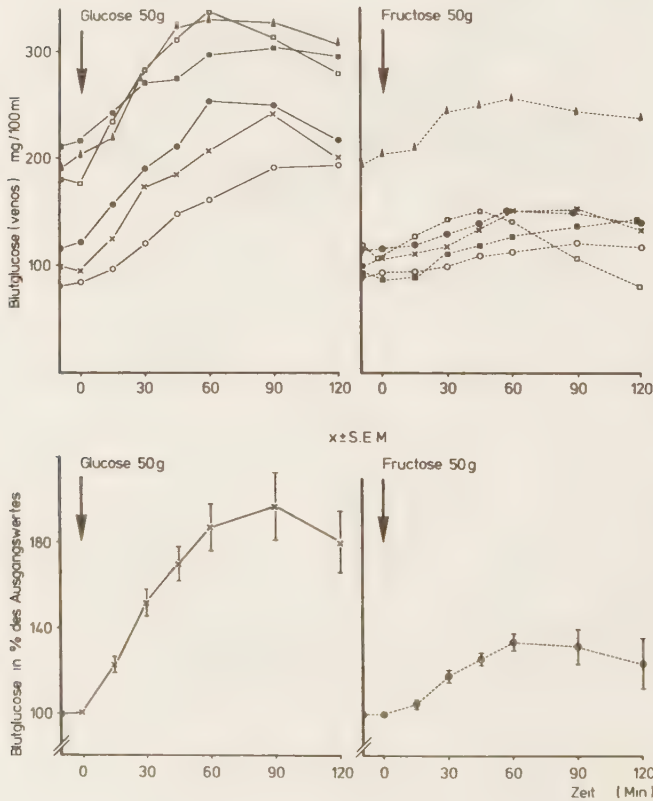


Abbildung: 4

VERHALTEN DER KONZENTRATIONEN DER FREIEN FETT-
SÄUREN UND DES INSULINS IM SERUM BEI SECHS ER-
WACHSENEN-DIABETIKERN NACH ORALER VERABREICHUNG
VON 50g GLUCOSE bzw FRUCTOSE (ZUSAMMEN MIT DER
ÜBLICHEN SULFONYLHARNSTOFFDOSIS)

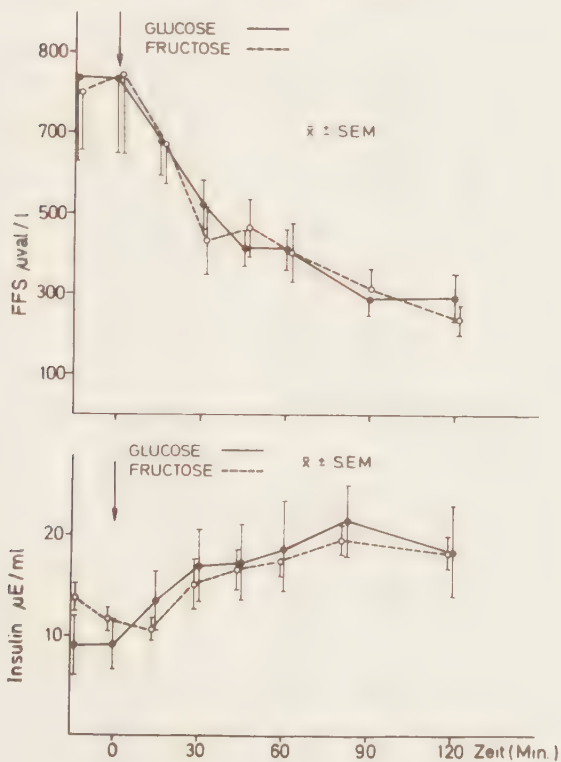


Abbildung: 5

Tab. 1:

Verhalten der kapillären und venösen Blutglucosekonzentrationen (mg/100 ml), des Seruminulins, der freien Fettsäuren und des freien Glycerins nach intraduodenaler Verabreichung von 400 ml physiologischer Kochsalzlösung bei zwei stoffwechselgesunden Probanden.

	-10	0	2,5	5	10	15	20	30	45	60	90	120 Min.
Glucose kapillär	92 85	94 88	-	93 87	90 89	89 86	93 85	95 87	91 90	90 87	93 86	90 91
Glucose venös	91 82	91 89	97 89	93 85	89 85	92 80	88 82	88 84	92 83	85 84	88 82	89 82
Insulin /uE/ml	3,7 3,3	4,4 3,6	4,3 3,9	4,1 2,0	5,0 5,6	5,6 2,3	2,7 6,2	2,5 5,1	10,3 8,0	10,2 4,4	9,4 4,3	8,9 7,0
FFS /uval/l	445 336	784 374	847 387	780 434	747 384	604 350	659 328	730 296	721 363	617 282	636 220	562 217
freies Glycerin mg/100 ml	1,07 0,91	1,30 0,96	1,35 0,88	1,30 0,89	1,16 0,88	1,08 0,86	1,35 0,84	1,28 0,88	1,24 0,77	1,16 0,88	1,22 0,70	1,05 0,72

Tab. 2:

Verhalten der kapillären und venösen Blutglucosekonzentrationen (mg/100 ml), des Insulins, der freien Fettsäuren, des freien Glycerins im Serum nach intraduodenaler Verabreichung von Glucose (50 g/15 Min.) bei stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x}$ + SEM; n=9)

	-10	0	5	10	15	20	30	45	60	70	75	90	120 min
Glucose kapillär	84,3 ±2,1	84,8 ±1,8	98,4 ±2,3	121,7 ±2,1	143,8 ±1,7	162,4 ±3,8	165,1 ±5,4	124,2 ±11,2	90,1 ±10,5	67,7 ±4,4	70,6 ±6,7	64,9 ±3,8	70,3 ±3,7
Glucose venös	82,8 ±2,4	83,7 ±1,7	92,7 ±2,3	113,8 ±8,7	129,3 ±6,1	138,9 ±7,6	132,0 ±8,7	100,1 ±9,7	76,2 ±8,9	46,2 ±3,3	55,4 ±6,4	53,9 ±3,2	65,0 ±3,7
Insulin / μ E/ml	8,9 ±1,2	8,4 ±1,1	18,1 ±3,2	33,9 ±4,3	52,1 ±3,5	66,2 ±5,7	77,1 ±7,5	47,9 ±7,8	19,4 ±2,3	13,5 ±1,3	12,3 ±1,3	10,3 ±1,4	6,3 ±1,0
FPS / μ val/l	451 ±58	454 ±39	438 ±49	417 ±51	369 ±53	331 ±31	186 ±21	121 ±12	108 ±12	99 ±17	109 ±12	146 ±21	250 ±36
freies Glycerin mg/100 ml	1,11 ±0,06	1,00 ±0,08	1,02 ±0,10	0,93 ±0,08	0,88 ±0,09	0,80 ±0,07	0,72 ±0,08	0,73 ±0,07	0,68 ±0,07	0,74 ±0,10	0,66 ±0,08	0,70 ±0,06	0,80 ±0,06

Tab. 3:

Verhalten der kapillären und venösen Blutglucosekonzentrationen (mg/100 ml), des Insulins, der freien Fettsäuren und des freien Glycerins im Serum nach oralen Verabreichung von Glucose (50 g/15 Min.) bei stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm \text{SEM}$; n=9)

	-10	0	5	10	15	20	30	45	60	70	75	90	120 Min
Glucose kapillär	84,7 $\pm 2,5$	84,7 $\pm 2,1$	89,0 $\pm 4,8$	101,8 $\pm 6,7$	115,9 $\pm 9,8$	129,6 $\pm 10,0$	150,2 $\pm 11,3$	149,7 $\pm 8,7$	125,6 $\pm 11,4$	108,5 $\pm 14,5$	106,1 $\pm 11,8$	94,4 $\pm 9,6$	79,7 $\pm 3,6$
Glucose venös	83,4 $\pm 3,5$	84,4 $\pm 3,4$	90,9 $\pm 2,8$	98,3 $\pm 5,2$	107,2 $\pm 6,9$	120,4 $\pm 7,8$	131,3 $\pm 9,0$	120,6 $\pm 8,6$	103,9 $\pm 12,7$	81,2 $\pm 9,7$	82,0 $\pm 10,2$	75,3 $\pm 9,1$	69,6 $\pm 4,8$
Insulin /uE/ml	11,5 $\pm 1,2$	10,1 $\pm 0,9$	11,0 $\pm 1,3$	18,1 $\pm 3,4$	24,7 $\pm 5,7$	36,4 $\pm 7,6$	43,4 $\pm 7,0$	41,1 $\pm 3,6$	37,3 $\pm 6,8$	31,8 $\pm 7,8$	26,1 $\pm 4,1$	19,6 $\pm 4,0$	11,4 $\pm 1,7$
FPS /uval/l	395 ± 48	406 ± 46	353 ± 39	334 ± 39	302 ± 33	287 ± 37	250 ± 40	174 ± 23	135 ± 16	138 ± 19	131 ± 17	128 ± 15	176 ± 27
freies Glycerin mg/100 ml	1,01 $\pm 0,08$	0,86 $\pm 0,06$	0,81 $\pm 0,03$	0,79 $\pm 0,06$	0,79 $\pm 0,03$	0,75 $\pm 0,04$	0,74 $\pm 0,05$	0,71 $\pm 0,05$	0,69 $\pm 0,04$	0,71 $\pm 0,05$	0,66 $\pm 0,05$	0,69 $\pm 0,04$	0,75 $\pm 0,05$

Tab. 4:

Verhalten der kapillären und venösen Blutglucosekonzentrationen freien Glycerins, sowie von Lactat und Pyruvat im Blut, nach stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm \text{SEM}$; n=6)

	-10	0	5	10	15
Glucose kapillär	88,7 $\pm 3,0$	87,7 $\pm 3,3$	103,0 $\pm 4,0$	121,0 $\pm 8,9$	135,7 $\pm 8,8$
Glucose venös	86,5 $\pm 4,4$	84,3 $\pm 4,6$	91,2 $\pm 4,4$	111,8 $\pm 5,6$	119,6 $\pm 7,6$
Insulin (n=3) /uE/ml	4,1	4,2	7,0	15,8	19,3
FFS /uval/l	690 ± 108	767 ± 95	605 ± 99	-	547 ± 128
freies Glycerin mg/100 ml	1,18 $\pm 0,14$	1,17 $\pm 0,05$	1,04 $\pm 0,11$	1,02 $\pm 0,08$	0,93 $\pm 0,16$
Lactat mg/100 ml	8,8 $\pm 1,2$	10,3 $\pm 2,0$	-	-	-
Pyruvat mg/100 ml	0,45 $\pm 0,08$	0,55 $\pm 0,12$	-	-	-

(mg/100 ml), des Seruminsulins, der freien Fettsäuren, des intraduodenaler Verabreichung von Glucose (50 g/30 Min.) bei

20	30	45	60	75	90	120 Min.
169,7 ±16	192,2 ±12,4	178,2 ±17,6	142,3 ±20,1	92,8 ±20,7	77,3 ±11,2	71,2 ±6,4
136,5 ±7,4	152,2 ±8,6	139,5 ±14,4	117,2 ±15,9	79,0 ±13,8	62,8 ±8,7	69,8 ±3,6
37,0	51,9	63,2	49,0	6,6	7,1	3,6
493 ±93	323 ±54	180 ±22	115 ±10	130 ±14	161 ±14	423 ±81
0,82 ±0,07	0,76 ±0,06	0,75 ±0,06	0,66 ±0,06	0,63 ±0,04	0,67 ±0,05	0,95 ±0,11
-	-	-	11,8 ±0,6	-	-	11,3 ±1,9
-	-	-	0,68 ±0,16	-	-	0,57 ±0,09

Tab. 5:

Verhalten der kapillären und venösen Blutglucosekonzentrationen freien Glycerins, sowie von Lactat und Pyruvat im Blut, nach stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm \text{SEM}$; n=6)

	-10	0	5	10	15	20
Glucose kapillär	82,1 $\pm 2,3$	82,7 $\pm 2,5$	87,4 $\pm 3,8$	97,1 $\pm 3,8$	104,8 $\pm 4,6$	111,9 $\pm 5,4$
Glucose venös	80,7 $\pm 2,5$	81,6 $\pm 2,6$	84,6 $\pm 3,4$	89,3 $\pm 5,4$	99,7 $\pm 5,4$	107,1 $\pm 7,2$
Insulin /uE/ml	8,1 $\pm 1,1$	6,9 $\pm 0,67$	7,8 $\pm 1,2$	9,0 $\pm 1,2$	11,2 $\pm 1,2$	13,7 $\pm 1,7$
FFS /uval/l	787 ± 199	928 ± 238	835 ± 176	727 ± 128	615 ± 131	565 ± 94
freies Glycerin mg/100 ml	1,59 $\pm 0,27$	1,31 $\pm 0,22$	1,14 $\pm 0,12$	1,06 $\pm 0,12$	0,94 $\pm 0,1$	0,89 $\pm 0,09$
Lactat mg/100 ml	8,2 $\pm 0,83$	8,6 $\pm 0,8$	-	-	-	-
Pyruvat mg/100 ml	0,66 $\pm 0,05$	0,67 $\pm 0,04$	-	-	-	-

(mg/100 ml), des Serumsinsulins, der freien Fettsäuren, des intraduodenaler Dauerinfusion von Glucose (50 g/120 Min.) bei

30	45	60	90	120	130	140	150 Min.
137,6 ±5,3	148,1 ±7,1	155,9 ±9,7	151,9 ±14,1	136,4 ±15,2	113,3 ±17,8	92,7 ±19,6	69,7 ±10,8
124,0 +6,4	137,1 ±7,6	144,7 ±11,4	137,3 ±12,6	127,4 ±14,6	110,1 ±17,3	81,7 ±14,2	63,4 ±8,9
18,2 +2,0	24,7 ±3,2	27,5 ±3,9	35,0 ±6,0	31,4 ±5,0	24,0 ±3,0	15,4 ±2,5	10,4 ±2,3
534 ±112	430 ±72	343 ±79	194 ±44	127 ±26	141 ±20	140 ±24	183 ±50
0,84 ±0,12	0,80 ±0,05	0,71 ±0,06	0,77 ±0,09	0,65 ±0,07	0,74 ±0,06	0,76 ±0,07	0,84 ±0,13
-	-	11,6 ±1,1	-	11,9 ±0,6	14,1 ±1,0	-	9,3 ±0,7
-	-	0,77 ±0,03	-	0,80 ±0,07	1,00 ±0,06	-	0,88 ±0,07

Tab. 6:

Verhalten der kapillären und venösen Blutglucose- und Blutfreien Fettsäuren, sowie von Lactat und Pyruvat im Blut, nach stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm \text{SEM}$; n=8)

	-20	-10	0	5	10	15	20
Glucose kapillär	83,1 $\pm 1,6$	86,4 $\pm 2,3$	87,6 $\pm 2,0$	90,2 $\pm 1,8$	95,1 $\pm 3,3$	103,1 $\pm 3,3$	104,6 $\pm 3,8$
Glucose venös	85,8 $\pm 1,7$	83,2 $\pm 2,2$	82,1 $\pm 1,6$	84,1 $\pm 1,4$	88,5 $\pm 2,2$	92,0 $\pm 2,0$	94,0 $\pm 3,3$
Fructose kapillär	1,3 $\pm 0,4$	1,0 $\pm 0,3$	0,7 $\pm 0,3$	3,5 $\pm 0,6$	7,9 $\pm 0,9$	12,6 $\pm 1,4$	15,2 $\pm 1,1$
Fructose venös	0,5 $\pm 0,3$	0,8 $\pm 0,4$	1,2 $\pm 0,5$	2,3 $\pm 0,4$	3,7 $\pm 0,6$	7,8 $\pm 0,8$	9,9 $\pm 1,0$
Insulin /uE/ml	3,6 $\pm 0,6$	5,1 $\pm 0,7$	3,6 $\pm 0,7$	4,9 $\pm 1,2$	6,6 $\pm 1,6$	9,0 $\pm 1,4$	9,8 $\pm 1,7$
FFS /uval/l	378 ± 89	415 ± 88	416 ± 74	442 ± 92	469 ± 107	361 ± 79	311 ± 65
Lactat mg/100 ml	8,3 $\pm 0,43$	8,2 $\pm 0,7$	7,6 $\pm 0,7$	-	-	14,0 $\pm 1,5$	-
Pyruvat mg/100ml	0,6 $\pm 0,08$	0,6 $\pm 0,07$	0,6 $\pm 0,06$	-	-	1,0 $\pm 0,1$	-

fructosekonzentrationen (mg/100 ml), des Seruminsulins, der intraduodenaler Verabreichung von Fructose (50g/15 Min.) bei

30	45	55	60	70	75	90	120 Min.
99,4 ±3,6	94,1 ±2,5	89,9 ±2,7	85,4 ±3,7	83,2 ±2,9	82,9 ±2,5	80,2 ±2,4	81,9 ±3,0
91,5 ±3,8	85,2 ±4,0	82,5 ±3,2	81,6 ±2,1	77,0 ±2,6	75,4 ±1,5	76,0 ±2,5	77,6 ±4,0
12,0 ±1,9	7,6 ±1,4	5,6 ±0,9	5,0 ±0,9	4,4 ±0,9	7,7 ±1,3	5,6 ±0,8	3,1 ±0,8
9,7 ±1,5	6,9 ±1,2	6,2 ±1,0	5,0 ±0,7	3,9 ±0,5	6,3 ±1,3	6,7 ±1,5	2,6 ±0,9
12,7 ±2,5	8,9 ±1,1	7,0 ±0,7	5,7 ±0,6	6,1 ±0,6	5,5 ±0,6	5,3 ±0,8	4,6 ±0,8
238 ±39	197 ±30	191 ±37	182 ±37	176 ±35	179 ±39	225 ±56	228 ±48
17,0 ±1,3	-	-	12,0 ±1,3	-	-	9,3 ±0,9	9,0 ±1,0
1,1 ±0,1	-	-	0,7 ±0,1	-	-	0,6 ±0,08	0,5 ±0,06

Tab. 7:

Verhalten der kapillären und venösen Blutglucose- und Fructose-Fettsäuren, sowie von Lactat im Blut, nach oralen Verabreichung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$; n=6)

	-10	0	5	10	15	20	30
Glucose kapillär	86,3 $\pm 1,9$	85,0 $\pm 0,7$	87,7 $\pm 1,9$	88,0 $\pm 3,4$	90,3 $\pm 3,6$	89,0 $\pm 3,6$	94,8 $\pm 2,5$
Glucose venös	82,0 $\pm 1,0$	85,2 $\pm 2,0$	84,8 $\pm 2,2$	83,8 $\pm 2,1$	85,8 $\pm 0,6$	86,7 $\pm 1,3$	89,2 $\pm 2,8$
Fructose kapillär	1,1 $\pm 0,5$	0,6 $\pm 0,4$	1,4 $\pm 0,8$	4,2 $\pm 1,6$	4,9 $\pm 1,3$	7,6 $\pm 1,4$	12,1 $\pm 1,0$
Fructose venös	0,6 $\pm 0,3$	0,5 $\pm 0,2$	1,3 $\pm 0,3$	2,0 $\pm 0,7$	3,3 $\pm 0,6$	5,7 $\pm 0,8$	9,3 $\pm 1,1$
Insulin /uE/ml	6,3 $\pm 1,3$	5,7 $\pm 0,5$	7,9 $\pm 1,7$	8,8 $\pm 3,1$	9,6 $\pm 2,9$	11,0 $\pm 2,9$	13,7 $\pm 2,7$
FFS /uval/l	453 $\pm 37,4$	463 $\pm 24,7$	407 $\pm 38,9$	403 $\pm 42,5$	402 $\pm 50,9$	389 $\pm 56,6$	350 $\pm 44,5$
Lactat mg/100 ml	6,4 $\pm 1,4$	7,3 $\pm 1,6$	-	-	11,7 $\pm 2,0$	-	19,0 $\pm 2,0$

konzentrationen (mg/100 ml), des Seruminsulins, der freien von Fructose (50 g/15 Min.) bei stoffwechselgesunden Probanden

45	55	60	70	75	90	120 Min.
89,8 ±3,6	89,7 ±4,2	91,5 ±3,4	89,0 ±4,4	85,0 ±3,6	80,5 ±2,3	78,5 ±3,2
85,5 ±2,4	83,8 ±2,7	84,2 ±3,8	78,2 ±3,3	80,5 ±2,4	74,5 ±2,4	76,5 ±2,7
10,1 ±1,2	10,0 ±1,3	10,7 ±1,2	9,6 ±1,4	7,7 ±1,3	5,6 ±0,8	3,1 ±0,8
9,3 ±0,6	8,0 ±0,6	7,3 ±1,7	7,5 ±1,0	6,3 ±1,3	6,7 ±1,5	2,6 ±0,9
8,9 ±1,4	-	7,6 ±1,2	-	-	9,2 ±1,3	7,1 ±1,2
266 ±21,8	-	191 ±22,7	-	-	237 ±32,3	267 ±34,3
-	-	19,1 ±2,0	-	-	12,9 ±1,3	9,85 ±1,1

Tab. 8:

Verhalten der kapillären und venösen Blutglucosekonzentrationen (mg/100 ml), des Insulins, der freien Fettsäuren und des freien Glycerins im Serum nach oralen Verabreichung von 50 g Glucose bei Diabetikern ($\bar{x} \pm SEM$; n=6)

	-10	0	15	30	45	60	90	120
Glucose kapillär	143,2 $\pm 21,0$	145,5 $\pm 20,8$	193,7 $\pm 24,7$	234,3 $\pm 29,5$	262,3 $\pm 31,3$	276,3 $\pm 29,8$	276,2 $\pm 20,2$	241,7 $\pm 17,7$
Glucose venös	146,3 $\pm 22,2$	150,2 $\pm 23,5$	179,0 $\pm 25,0$	217,7 $\pm 27,4$	240,8 $\pm 29,0$	263,5 $\pm 29,1$	269,8 $\pm 21,2$	247,7 $\pm 20,7$
Insulin /uE/ml	9,2 $\pm 3,4$	9,1 $\pm 2,5$	13,7 $\pm 2,7$	17,1 $\pm 3,7$	17,3 $\pm 4,1$	18,7 $\pm 4,2$	21,5 $\pm 4,0$	18,4 $\pm 5,7$
FFS /uval/l	838 ± 214	838 ± 166	678 ± 86	525 ± 65	416 ± 40	418 ± 43	290 ± 24	296 ± 64
freies Glycerin mg/100 ml	1,5 $\pm 0,2$	1,4 $\pm 0,1$	1,2 $\pm 0,1$	1,1 $\pm 0,1$	1,0 $\pm 0,1$	1,0 $\pm 0,1$	1,0 $\pm 0,1$	0,9 $\pm 0,1$

Tab. 9:

Verhalten der kapillären und venösen Blutglucose- und freien Fettsäuren und des freien Glycerins im Serum nach ($\bar{x} \pm \text{SEM}$; n=6)

	-10	0	15	30
Glucose kapillär	117,3 $\pm 17,5$	122,7 $\pm 17,0$	140,7 $\pm 18,3$	155,5 $\pm 19,4$
Glucose venös	117,0 ± 16	118,5 ± 18	124 $\pm 21,2$	139,5 $\pm 17,5$
Fructose kapillär	1,0 $\pm 0,3$	0,43 $\pm 0,2$	9,9 $\pm 2,7$	12,3 $\pm 1,7$
Fructose venös	1,2 $\pm 0,4$	1,1 $\pm 0,4$	6,6 $\pm 2,2$	9,0 $\pm 1,6$
Insulin /uE/ml	14,3 $\pm 1,0$	11,5 $\pm 1,0$	10,6 $\pm 1,0$	15,1 $\pm 2,4$
FFS /uval/l	802 ± 139	919 ± 201	672 ± 105	435 ± 86
freies Glycerin mg/100 ml	1,5 $\pm 0,1$	1,5 $\pm 0,2$	1,8 $\pm 0,4$	1,5 $\pm 0,3$

Blutfructosekonzentrationen (mg/100 ml), des Insulins, der
oralen Verabreichung von 50 g Fructose bei Diabetikern

45	60	90	120 Min.
160,2 ±20,7	170,8 ±19	162,7 ±21,3	154,7 ±23,6
145,8 ±17,5	156,2 ±21,1	152,0 ±19,9	143,0 ±21,5
11,8 ±1,1	12,2 ±1,5	7,4 ±1,2	5,6 ±0,8
9,7 ±1,7	7,3 ±1,1	5,5 ±1,0	5,9 ±1,0
16,4 ±1,8	17,4 ±1,5	19,6 ±1,4	18,3 ±1,6
465 ±77	406 ±78	312 ±43	240 ±31
1,4 ±0,2	1,3 ±0,1	1,2 ±0,1	1,0 ±0,1

Tab. 10:

Verhalten der Glucoseausscheidung im Harn nach intraduodenaler und oraler Verabreichung von Glucose und Fructose bei stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

	Harnglucose vor Untersuchungsbeginn mg/100 ml	Harnglucose nach Untersuchungsende mg/100 ml
50 g Glucose intraduodenal in 15 Min. (n=9)	10,1 $\pm$ 0,7	14,6 $\pm$ 4,5
50 g Glucose oral in 15 Min. (n=9)	8,0 $\pm$ 2,2	8,0 $\pm$ 1,3
50 g Fructose intraduodenal in 15 Min. (n=8)	8,00 $\pm$ 0,70	7,42 $\pm$ 0,40
50 g Fructose oral in 15 Min. (n=6)	7,2 $\pm$ 0,86	7,3 $\pm$ 0,78
50 g Glucose intraduodenal in 30 Min. (n=6)	6,82 $\pm$ 0,30	13,67 $\pm$ 4,30
50 g Glucose intraduodenal in 120 Min. (n=7)	9,02 $\pm$ 1,50	67,7 $\pm$ 45,80

3.3 Besprechung der Ergebnisse

3.3.1 Vergleichende intraduodenale und orale Glucoseapplikation

Bei jeweils 9 stoffwechselgesunden Personen wurde Glucose in einer konstanten Dosis von 50g über einen Zeitraum von 15 Minuten oral bzw. intraduodenal verabreicht. Die Untersuchungen wurden randomisiert durchgeführt. Glucose wurde durch eine im Duodenum liegende Sonde kontinuierlich infundiert. Bei der oralen Glucoseapplikation wurde die in 400 ml Flüssigkeit gelöste Glucose in einer Menge von jeweils 80 ml alle drei Minuten von den Probanden getrunken. Umgerechnet auf das Körpergewicht ergibt sich eine Zufuhr rate von Glucose von durchschnittlich 0,69 (0,64 - 0,76) g Glucose / kg Körpergewicht / 15 Minuten.

Schon während der Infusionsperiode zeigen Blutglucose- und Seruminsulinkonzentrationen nach oraler und intraduodenaler Glucosezufuhr einen weitgehend linearen Anstieg (Abb. 2, Tab. 2,3). Es erfolgt eine Phasenverschiebung der Glucosekonzentrationen im Venen- und Kapillarblut. Maximalwerte werden bei intraduodenaler Glucoseapplikation nach 20 bis 30 Minuten, bei oraler Glucosezufuhr nach 30 - 45 Minuten erreicht. 20 Minuten nach Untersuchungsbeginn finden sich bei Vergleich beider Untersuchungsreihen nach intraduodenaler Glucosezufuhr im Kapillarblut im Mittel um 33 mg/100 ml, im Venenblut im Mittel um 18 mg/100 ml höhere Glucosekonzentrationen ($p < 0,05$). Obwohl keine kontinuierlichen Blutglucosebestimmungen vorgenommen wurden, ergibt der direkte Vergleich

der im Einzelfall nach oraler und intraduodenaler Glucoseverabreichung erhaltenen Kurven, daß die jeweiligen Ausgangswerte der Glucose im Venenblut und Kapillarblut bei oraler Glucoseapplikation etwa 20 Minuten später gegenüber der intraduodenalen Glucosezufuhr erreicht werden. Es zeigt sich weiterhin, daß trotz Normalisierung der Glucosekonzentrationen im Kapillarblut ab der 60. Minute nach Beginn der intraduodenalen Glucosezufuhr weiterhin Glucose in der Peripherie aufgenommen wird, sodaß es zu einem Absinken der venösen Blutglucosekonzentrationen bis unter 50 mg/100 ml kommt (Tab. 2; Abb. 2). Dies zeigen die kapillar-venösen Differenzen im Mittel von 14 mg/100 ml bis 23,5 mg/100 ml. Vergleichbare Blutglucosekonzentrationen nach oraler Zufuhr liegen jedoch nach 70 Minuten im Venenblut im Mittel um 35 mg/100 ml, im Kapillarblut um 41 mg/100 ml höher.

Nach intraduodenaler Glucosezufuhr zeigt sich im Vergleich zur oralen Glucoseapplikation eine initial deutlich vermehrte Insulinsekretion. Die Seruminsulinkonzentrationen unterscheiden sich von der 10. bis zur 30. Minute nach Untersuchungsbeginn signifikant ($p \leq 0,05$ oder weniger). Bei intraduodenaler Glucoseverabreichung sind die maximalen Seruminsulinkonzentrationen 30 Minuten nach Versuchsbeginn nahezu doppelt so hoch. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die maximale kapillarvenöse Differenz der Blutglucosekonzentration $33,1 \pm 4,6$ mg/100 ml ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Nach oraler Glucoseverabreichung hingegen ist die maximale Glucoseaufnahme in der Peripherie erst 45 bis 60 Minuten nach Untersuchungsbeginn nachweisbar ($29,1 \pm 6,9$ bzw. $32,3 \pm 5,0$ mg/100 ml).

Eine weitere Folge der nach Glucosezufuhr prompt einsetzenden Insulinsekretion ist die Antilipolyse, erkennbar am Abfall der Konzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glycerins im Serum (Tab. 2 und 3). Im Vergleich zu den Ausgangswerten fallen die Konzentrationen der freien Fettsäuren nach intraduodenaler gegenüber der oralen Glucoseapplikation stärker ab und bleiben nach oraler Glucosezufuhr länger erniedrigt. Es bestehen jedoch keine signifikanten Unterschiede der Absolutwerte beider Gruppen (Tab. 2,3). Obwohl sich 75 Minuten nach intraduodenaler Glucosezufuhr die mittlere Seruminsulinkonzentration nicht mehr signifikant von dem Ausgangswert unterscheidet, bleiben die Konzentrationen der freien Fettsäuren bis Untersuchungsende nach zwei Stunden im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erniedrigt ($p < 0,05$). Im Vergleich dazu sind die Seruminsulinkonzentrationen erst 90 bis 120 Minuten nach oraler Glucosezufuhr normalisiert. Vergleicht man die absoluten Spiegel der freien Fettsäuren 70 und 120 Minuten nach Glucoseapplikation in beiden Gruppen, so besteht nach intraduodenaler Glucoseverabreichung ein signifikanter Unterschied, der nach oraler Zufuhr nicht erkennbar ist ($p < 0,05$). Ähnlich, jedoch weniger ausgeprägt, verändern sich die Konzentrationen des freien Glycerins im Serum, die auf maximal 60-70 % der jeweiligen Ausgangskonzentrationen absinken. Vor und nach oraler Glucoseapplikation beträgt die im Harn gemessene Glucose $8,0 \pm 2,2$ und $8,8 \pm 1,3$ mg/100 ml ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Die entsprechenden Werte nach intraduodenaler Glucoseverabreichung waren $10,1 \pm 0,7$ bzw. $14,6 \pm 4,5$ mg/100 ml Glucose im Harn.

3.3.2 Intraduodenale Verabreichung von Glucose innerhalb von 30 Minuten

Bei 6 stoffwechselgesunden Probanden wurden 50 g Glucose als 12,5 %-ige Lösung über 30 Minuten gleichmäßig durch eine im Duodenum liegende Sonde infundiert (Tab. 4). Bis zur 30. Minute zeigen sowohl die kapillären als auch die venösen Blutglucosekonzentrationen einen deutlichen Anstieg. Die Maximalwerte betragen: $192,2 \pm 12,4$ mg/100 ml im Kapillarblut, $152,2 \pm 8,6$ mg/100 ml im Venenblut. Ähnlich wie nach Applikation derselben Glucosemenge in der halben Zeit wird 30 Minuten nach Untersuchungsbeginn die größte kapillär - venöse Blutglucosedifferenz erreicht (im Mittel 33 mg/100 ml). Nach Ende der Infusion fallen die Blutglucosekonzentrationen insbesondere im Venenblut bis zur 90. Minute unter ihre Ausgangswerte vor Untersuchungsbeginn ab. Über diesen Zeitraum nehmen die kapillär - venösen Differenzen der Blutglucose ebenfalls ab und sind 120 Minuten nach Testbeginn minimal.

Die Seruminsulinkonzentrationen, die allerdings nur bei 3 von 6 Probanden bestimmt wurden, erreichen 45 - 60 Minuten nach Untersuchungsbeginn - also im Vergleich zur kurzfristigeren Glucoseapplikation etwas verzögert - maximale Werte.

Wiederum besteht ein rascher und signifikanter Abfall der freien Fettsäuren bis zur 60. Minute (von 767 ± 95 μ val/l auf 115 ± 10 μ val/l). Mit nachlassender Insulinwirkung nehmen die Konzentrationen der freien Fettsäuren wieder zu und erreichen nach 120 Minuten Werte von durchschnittlich 423 μ val/l. Die Lactat- und Pyruvatkonzentrationen im Blut zeigen während

der gesamten Untersuchung keine wesentliche Änderung. Die Glucosekonzentration im Harn beträgt $6,82 \pm 0,30$ mg/100 ml vor Versuchsbeginn, und $13,67 \pm 4,3$ mg/100 ml nach Versuchsende.

3.3.3 Intraduodenale Dauerinfusion mit Glucose

In einer weiteren Untersuchungsreihe wurde 7 stoffwechselgesunden Probanden 50 g Glucose in 400 ml Flüssigkeit kontinuierlich über 120 Minuten mit einer Infusionspumpe intraduodenal appliziert (Tab. 5).

Die Blutglucosekonzentrationen steigen bis zur 60. Minute signifikant auf maximale Werte (Kapillarblut: $155,9 \pm 9,7$ mg/100 ml; $p < 0,001$). Die entsprechenden venösen Maximalwerte liegen bei $144,7 \pm 11,4$ mg/100 ml ($p < 0,001$). Bis zur 120. Minute zeigt sich dann ein leichter, nicht signifikanter Abfall. Nach Ende der Glucoseinfusion fallen die Blutglucosekonzentrationen rasch bis unter die Ausgangswerte vor Versuchsbeginn ab (von $136,4 \pm 15,2$ auf $69,7 \pm 10,8$ mg/100 ml im Kapillarblut bzw. $127,4 \pm 14,6$ auf $63,4 \pm 8,9$ mg/100 ml im Venenblut). Die kapillar - venösen Differenzen, als Index der peripheren Glucoseaufnahme, bleiben zwischen der 30. und 120. Minute nahezu konstant (im Mittel um 12 mg/100 ml).

Die Seruminulinkonzentrationen zeigen einen kontinuierlichen Anstieg und erreichen nach 90 Minuten den höchsten Wert ($35 \pm 6,0$ μ E/ml; $p < 0,001$). Nach beendeter Infusion fallen die Seruminulinspiegel bis zur 150. Minute nahezu linear ab.

Entsprechend dem Insulinanstieg nehmen die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum ab. Bis zur 120. Minute sinken sie von 928 ± 238 auf minimal 127 ± 26 $\mu\text{val/l}$ und steigen nach Ende der Glucoseinfusion wieder geringfügig an. Am Versuchsende (nach 150 Minuten) beträgt die Konzentration 183 ± 50 $\mu\text{val/l}$. Ähnlich verhält sich das freie Glycerin im Serum. Seine Konzentration hat nach 60 bis 120 Minuten den tiefsten Wert erreicht ($0,65 \pm 0,07$ mg/100 ml) und ist am Ende der Untersuchung auf $0,84 \pm 0,13$ mg/100 ml wieder etwas angestiegen. Die Konzentrationen von Lactat und Pyruvat im Blut zeigen nur einen geringen und nicht signifikanten Anstieg (Lactat bis $14,1 \pm 1,0$ mg/100 ml bzw. Pyruvat bis $1,0 \pm 0,06$ mg/100 ml, Tab. 5). Die Glucosekonzentration im Harn betrug vor Untersuchungsbeginn $9,02 \pm 1,50$ und $67,72 \pm 45,8$ mg/100 ml nach Versuchsende.

3.3.4 Vergleichende intraduodenale und orale Fructoseapplikation

Die vergleichenden Untersuchungen mit intraduodenal und oral verabreichter Fructose (50 g in 400 ml über 15 Minuten) wurden ebenfalls bei stoffwechselgesunden Probanden vorgenommen. Die Durchführung der Untersuchung erfolgte wie bei der vergleichenden oralen und intraduodenalen Glucoseapplikation. Auf das Körpergewicht umgerechnet, erhielt jeder Proband durchschnittlich $0,68$ ($0,64 - 0,76$) g Fructose/kg Körpergewicht/15 Minuten.

Während der intraduodenalen Fructosezufuhr steigen die kapillären und venösen Blutglucosekonzentrationen nur ge-

ringfügig, jedoch signifikant an ($p < 0,01 - 0,001$ bzw. $p < 0,02 - 0,01$; Maximalwerte nach 20 Minuten 105 mg/100 ml im Kapillarblut, bzw. 95 mg/100 ml im Venenblut). 50 bis 60 Minuten nach Versuchsbeginn sind die Ausgangswerte wieder erreicht. Nach oraler Fructosezufuhr bestehen keine signifikanten Änderungen der Blutglucosekonzentrationen (Tab. 4,5).

Bei der intraduodenalen Fructoseverabreichung erreichen die Blutfructosekonzentrationen schon nach 20 Minuten Maximalwerte im Kapillar- und Venenblut von durchschnittlich 15 bzw. 10 mg/100 ml. Die Konzentrationen der Blutfructose nach oraler Zufuhr steigen erst nach 30 Minuten auf höchste Werte an. Mit 12 bzw. 9 mg/100 ml im Kapillar- und Venenblut liegen sie nur geringfügig niedriger als die maximalen Konzentrationen nach intraduodenaler Infusion. Die Blutfructosekonzentrationen bei oraler Fructoseverabreichung bleiben im Vergleich zur intraduodenalen Fructoseapplikation, gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten, über einen längeren Zeitraum erhöht.

Beide Applikationsarten lassen keine wesentlichen Unterschiede der Seruminsulinkonzentrationen erkennen. Nach oraler und intraduodenaler Fructosegabe sind zwar geringfügige, jedoch gegenüber den Ausgangswerten signifikante Anstiege der Seruminsulinwerte zu beobachten ($p < 0,05 - 0,02$ nach oraler, $p < 0,05 - 0,01$ nach intraduodenaler Fructoseverabreichung). Die Maximalwerte betragen 30 Minuten nach Untersuchungsbeginn 13 bzw. 14 μ E/ml.

Die Konzentrationen der freien Fettsäuren verhalten sich in beiden Untersuchungsreihen ähnlich. Bereits während der

oralen und intraduodenalen Fructosezufuhr fallen die Fettsäurekonzentrationen ab, um zwischen der 60. und 70. Minute die basalen Werte wieder zu erreichen. Gegen Ende der Untersuchung erfolgt ein leichter Anstieg.

Die Konzentrationen des Blutlactat zeigen schon während der oralen und intraduodenalen Zufuhr von Fructose einen Anstieg und erreichen jeweils nach 30 Minuten Maximalwerte. Bei oraler Fructoseapplikation bleiben die Blutlactatwerte länger erhöht. Die Lactatkonzentrationen nach intraduodenaler Fructoseinfusion fallen nach der 30. Minute kontinuierlich ab. Den gleichen Verlauf zeigen die Pyruvatkonzentrationen. Der Lactat-Pyruvat-Quotient bleibt somit weitgehend konstant. Bei Untersuchungsende sind die Lactatkonzentrationen in beiden Gruppen immer noch gegenüber dem Ausgangswert etwas erhöht.

Vor und nach Ende der intraduodenalen Fructoseapplikation beträgt die im Harn gemessene Glucose $8,0 \pm 0,7$ bzw. $7,4 \pm 0,4$ mg/100 ml ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Die entsprechenden Werte nach oraler Zufuhr von Fructose betragen $7,2 \pm 0,86$ und $7,3 \pm 0,78$ mg/100 ml Glucose im Harn (Tab. 10).

3.3.5 Vergleich intraduodenal verabreichter Glucose und Fructose

Bei Vergleich von intraduodenal verabreichter Glucose und Fructose bei Stoffwechselgesunden (jeweils 50 g in 400 ml über 15 Minuten kontinuierlich infundiert) zeigen die Blutglucosekonzentrationen während der Glucoseinfusion einen signifikanten Anstieg und erreichen nach 20 bis 30 Minuten Maximalwerte

(Tab. 2, 6; Abb. 3). Im Vergleich zu den Ausgangswerten beträgt der maximale Anstieg durchschnittlich 55 mg/100 ml im Venenblut, sowie 80 mg/100 ml im Kapillarblut. 60 Minuten nach Untersuchungsbeginn haben sich die kapillaren und venösen Blutglucosekonzentrationen weitgehend normalisiert. Später fallen die venösen Glucosespiegel deutlich stärker ab (bis unter 50 mg/100 ml). Im Gegensatz dazu zeigen sich nach der intraduodenalen Fructoseinfusion kaum Veränderungen der Blutglucosekonzentrationen. Sie steigen während der Infusion nur geringfügig, jedoch signifikant an, um nach 20 Minuten Maximalwerte ($104,6 \pm 3,8$ mg/100 ml im Kapillarblut) zu erreichen. Gegenüber den Blutglucosewerten bei Untersuchungsbeginn beträgt der maximale Anstieg im Mittel 17 mg/100 ml.

Unmittelbar nach intraduodenaler Glucosegabe zeigt sich ein deutlicher Anstieg des Seruminulins. Die Seruminulinkonzentrationen erreichen nach 30 Minuten die höchsten Werte und fallen dann rasch ab (Tab. 2; Abb. 3). Ähnlich wie bei den Blutglucosekonzentrationen zeigt sich nach Fructoseinfusion auch bei den Seruminulinspiegeln im Vergleich zu den Ausgangswerten zu einzelnen Meßpunkten ein geringer, jedoch signifikanter Anstieg ($p < 0,05 - 0,01$).

Entsprechend dem starken Ansteigen des Seruminulins zeigen die Konzentrationen der freien Fettsäuren bei intraduodenaler Glucosezufuhr einen deutlichen Abfall. Auch bei intraduodenaler Fructoseverabreichung ist ein prompter Abfall der Konzentrationen der freien Fettsäuren feststellbar. Im Vergleich zur Probandengruppe, die Fructose erhielt, ist jedoch

der antilipolytische Effekt nach Glucoseapplikation deutlicher ausgeprägt (Tab. 2, 6).

3.3.6 Vergleich oral verabreichter Glucose und Fructose

Vergleicht man die Ergebnisse der Untersuchungsreihen nach oraler Zufuhr von jeweils 50 g Glucose bzw. Fructose bei Stoffwechselgesunden, so lassen die Blutglucosekonzentrationen nach Glucoseverabreichung einen deutlichen Anstieg erkennen. Nach 30 bis 45 Minuten werden Maximalwerte erreicht. Bei oraler Fructoseapplikation finden sich dagegen keine signifikanten Erhöhungen der Blutglucosekonzentrationen. Die höchsten Werte nach 30 Minuten liegen im Mittel bei 95 mg/100 ml.

Nach oraler Glucosegabe erfolgt eine deutliche Insulinsekretion. Die Insulinkonzentrationen im Serum steigen bis zur 30. Minute signifikant an und fallen dann kontinuierlich bis zum Versuchsende ab. Wie bereits beschrieben, besteht auch nach oraler Applikation einer relativ niedrigen Fructosemenge von 50 g ein geringer, jedoch signifikanter Anstieg der Seruminsulinkonzentrationen. Im Vergleich zu der Gruppe, die die gleiche Menge Glucose erhielt, sind die Insulinspiegel aber immer deutlich niedriger. Die Konzentrationen der freien Fettsäuren fallen hingegen im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten nahezu gleich schnell auf basale Werte ab.

3.3.7 Kontrolluntersuchungen mit intraduodenal verabreichter physiologischer Kochsalzlösung wurden in gleicher Weise wie

die intraduodenalen Glucose - und Fructoseinfusionen durchgeführt. Weder die kapillären noch die venösen Blutglucosekonzentrationen verändern sich nach Infusion physiologischer Kochsalzlösung bei beiden untersuchten Probanden. Ebenso bleiben die Konzentrationen des Seruminsulins, der freien Fettsäuren und des freien Glycerins im Serum konstant (Tab. 1).

3.8 Vergleich oral verabreichter Glucose und Fructose bei Diabetikern

Die Tabellen 8 und 9 zeigen die Stoffwechselwirkungen oral verabreichter Glucose - bzw. Fructoselösungen (je 50 g in 400 ml) bei Diabetikern vom Erwachsenentyp, die mit einer Sulfonylharnstofftherapie gut, d.h. mit Blutglucosewerten unter 180 mg/100 ml und ohne Glucosurie, eingestellt waren. Die Blutglucosekonzentrationen nach Glucoseapplikation sind gegenüber der Fructoseverabreichung signifikant höher ($p < 0,001$). Da die Ausgangswerte der Blutglucosekonzentrationen bei jeweils denselben Diabetikern deutlichen Schwankungen unterliegen (Abb. 4), ist dies am besten bei Auswertung der Blutglucose in Prozent der jeweiligen Ausgangswerte erkennbar. Ebenso zeigt sich bei Diabetikern im Vergleich zu Normalpersonen nach oraler Fructoseverabreichung ein deutlicherer maximaler Anstieg der Blutglucosekonzentrationen (Diabetiker: 54 mg/100 ml im Kapillarblut; Stoffwechselgesunde: 9 mg/100 ml im Kapillarblut). Die nach Fructoseverabreichung mitbestimmten

Fructosekonzentrationen in Kapillar- und Venenblut steigen ebenfalls auf Werte um 10 mg/100 ml an. Die entsprechenden Ausgangskonzentrationen von Fructose liegen bei 1 mg/100 ml.

Die Seruminsulinkonzentrationen zeigen in beiden Untersuchungsreihen einen leichten Anstieg, die Konzentrationen der freien Fettsäuren fallen völlig identisch ab (Abb. 5). Etwas weniger deutlich ausgeprägt ist der Abfall des freien Glycerins im Serum nach Fructoseapplikation im Vergleich zur Glucosegabe bei denselben Patienten.

Vor und nach oraler Glucoseapplikation beträgt der Glucosegehalt im Harn bei den Diabetikern 168 (1,95 - 524,5) und 2000 (3,74 - 7219) mg/100 ml. Die entsprechenden Werte nach oraler Fructoseverabreichung betrugen 7,1 (2,79 - 15,92) sowie 32,7 (4,2 - 80,4) mg/100 ml.

4.1 Diskussion des vorliegenden Schrifttums

Für die Regulation von Kohlenhydraten im Organismus kommt neben hormonellen Einflüssen und der intestinalen Resorption auch der Magenentleerung eine wesentliche Bedeutung zu. Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, daß die Resorption oral zugeführter Glucose bereits in den oberen Darmabschnitten abgeschlossen ist (10). Dies bedeutet, daß die Resorptionskapazität des Dünndarms bei oraler Kohlenhydratzufuhr nicht voll ausgelastet wird. Unter Umgehung der Magenentleerung mit direkter Verabreichung von Glucose in den Dünndarm wird bei der Ratte das Mehrfache an Glucose resorbiert (13).

Der osmotische Druck spielt bei der Regulation der Magenentleerung eine bedeutsame Rolle. Bei Ratten konnte festgestellt werden, daß die Magenentleerung bei Gabe von Invertzucker gegenüber der bei Saccharose verzögert ist. Dies ist darauf zurückzuführen, daß nach Applikation von Invertzucker Glucose und Fructose in freier Form vorliegen und daher der osmotische Druck bei gleicher Konzentration der Lösungen doppelt so hoch ist (26). Der von den osmotischen Bedingungen abhängige Glucoseeinstrom in den Darm läßt sich auch an den Veränderungen der Magenentleerung nach Zusatz von Glucose oder anderen osmotisch wirksamen Substanzen zum Röntgenkontrastmittel erkennen (26). So findet sich noch zwei Stunden nach Gabe von 100 g Glucose beim Menschen im Vergleich zu Applikation von nur 50 g Glucose, Kontrastmittel im Magen. Von Mehnert und Förster bei Normalpersonen durchgeführte ver-

gleichende orale und intraduodenale Glucosebelastungen mit verschiedenen Glucosemengen zeigen nach intraduodenaler Gabe signifikant schneller ansteigende Blutglucosewerte, die gegenüber den oralen Belastungen wieder früher auf ihre Ausgangswerte abfallen (12). Vergleichende orale und intraduodenale Fructosegaben lassen ebenfalls einen Einfluß der Magenentleerung vermuten. So zeigen in diesen Untersuchungen die Blutfructosewerte nach intraduodenaler Verabreichung von 25 g Fructose im Vergleich zur doppelten, oral zugeführten Fructosemenge (50 g), ein praktisch identisches Verhalten. Höhere Konzentrationen von Fructose im Duodenum (100 g) führten zu osmotisch bedingten Diarrhoen (12). Weiter weisen Untersuchungen mit oral applizierter Galaktose, die ebenso rasch wie Glucose resorbiert wird (2), jedoch keine Insulinsekretion bewirkt, auf die regulative Funktion der Magenentleerung hin. Nach oraler Gabe von 200 g Galaktose steigt der Blutgalaktosespiegel noch nach 3-4 Stunden an, d.h. die Galaktoseresorption ist noch nicht abgeschlossen. Dasselbe dürfte auch für Glucose gelten, obwohl der Blutglucosespiegel aufgrund der Insulinwirkung zu diesem Zeitpunkt schon normalisiert ist (12). Bei vergleichenden Untersuchungen an Stoffwechselgesunden mit 75 g eines oral und intrajejunal verabreichten Polysaccharidgemisches fanden Vance und Mitarbeiter bei intrajejunalen Verabreichung bereits nach 15 Minuten einen signifikant größeren Anstieg der Blutglucosekonzentration (39). Ebenfalls nach 15 Minuten war die Konzentration des Seruminsulins nach intrajejunalen Gabe auf 162 μ E/ml gegenüber 38 μ E/ml nach oraler Applikation angestiegen. Parallel dazu war die Konzentration

des Enteroglukagons im Blut nach intrajejunaler Polysaccharidinfusion deutlich höher. Chisholm et al. zeigten, daß während einer intraduodenalen Dauerinfusion von Glucose (1 g/kg Körpergewicht/Std.) die maximale Glukosekonzentration im Venenblut nur unwesentlich höher im Vergleich zu einer gleich hohen oralen einzeitigen Glucoseapplikation anstieg. Hingegen war während der intraduodenalen Dauerinfusion ein im Vergleich zur oralen Glucoseverabreichung deutlich größerer maximaler Insulinanstieg zu erkennen (74 μ E/ml gegenüber 50 μ E/ml). Allerdings wurden nur drei Probanden untersucht. Eine gleich dosierte intravenöse Dauerinfusion mit Glucose führte, trotz hoher Blutglucosekonzentrationen gegenüber der oralen und intrajejunalen Applikation, nur zu einer wesentlich geringeren Insulinfreisetzung (1).

Fructose wird vorwiegend in der Leber von spezifischen Enzymen mit Substrataffinität zu Fructose-1-Phosphat, Glycerinaldehyd und Glycerinsäure abgebaut (28). Erst an dieser Stelle tritt Fructose in die Glykolysekette ein, von der ab Insulin offensichtlich für die weiteren Reaktionen nur eine nebensächliche Rolle spielt. In Muskulatur und Gehirn hemmt Glucose mit ihrer höheren Hexokinaseaffinität den Fructoseabbau (16). Gegenüber Glucose wird beim stoffwechselgesunden Menschen nach hoch dosierten Fructoseinfusionen viermal mehr Leberglykogen synthetisiert (29). Die diabetische Leber wandelt dagegen mehr Fructose in Glucose als in Glykogen um (14). Trotzdem besteht hierbei im Vergleich zu Glucose noch eine stärkere Glykogenbildung. Außerdem werden insulinunabhängig ver-

wertbare Metaboliten, wie Lactat und Pyruvat, bereitgestellt. Zusätzlich vorteilhaft ist die Verminderung der Ketogenese (15).

Mehnert, Dietze und Haslbeck konnten nachweisen, daß die lebervenösen Blutglucosespiegel während einer intravenösen Fructoseinfusion nur eine geringgradige Erhöhung aufweisen und sich unter andauernder Infusion normalisieren (25). Die Glucoseproduktion durch die Leber hält nach Fructoseinfusion, im Gegensatz zu einer Glucoseinfusion, an. Während einer Glucoseinfusion nimmt die Leber Glucose auf; dennoch stiegen die Glucosekonzentrationen in der Peripherie an. Im Gegensatz dazu vermag die durch anfängliche Umwandlung von Fructose in Glucose ausgelöste Insulinausschüttung offenbar die lebervenösen und peripheren Glucosekonzentrationen annähernd konstant zu halten (25). Ein kurzfristiger Anstieg der Blutglucosekonzentrationen und Seruminsulinkonzentrationen kann jedoch auch im peripheren Blut während unterschiedlich dosierten Fructosedauerinfusionen nachgewiesen werden (19). Der Anstieg der Blutglucosekonzentrationen nach Verabreichung von Zuckeraustauschstoffen ist auch bei Vorliegen eines Diabetes mellitus in jedem Fall geringer, als nach äquimolarer Glucosezufuhr. Dies zeigen deutlich die Ergebnisse dreistündiger Dauerinfusionen von Glucose, Fructose und Sorbit und Xylit (1,8 g/kg Körpergewicht/1 Std.) bei streptozotocindiaabetischen Ratten. Während die Blutglucosekonzentration nach Glucoseverabreichung am stärksten und nach Xylit- und Sorbitgabe am schwächsten ansteigt, nimmt Fructose eine Mittelstellung ein

(19). Daß auch an Diabetes erkrankte Menschen Fructose "insulinunabhängig" verwerten, bestätigen Untersuchungen mit intravenös verabreichter Fructose bei Diabetikern. Weder bei Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Diabetes, noch bei Patienten mit Leberschaden, führte parenteral zugeführte Fructose (0,5 g/kg Körpergewicht/90 Min.) zu einer wesentlichen Erhöhung der Blutglucosespiegel (27).

Das Absinken der Konzentration der freien Fettsäuren während enteraler und parenteraler Glucoseverabreichung ist eine typische Insulinwirkung. Fructose, Sorbit und Xylit führen jedoch bei Dauerinfusion, bei intravenöser Stoßbelastung und bei oraler Verabreichung zu demselben Effekt, ohne daß eine wesentliche Beeinflussung der Seruminsulinkonzentrationen feststellbar ist (19). Der biochemische Mechanismus hierfür ist noch nicht geklärt. Nach der Hypothese von Randle wird durch Absinken der Konzentration der freien Fettsäuren die periphere Glucoseverwertung gesteigert (32,30). Die aus Zuckeraustauschstoffen partiell neu gebildete Glucose kann demnach so schnell verwertet werden, daß nur zu Beginn der parenteralen Verabreichung von Fructose eine geringe, jedoch signifikante und konzentrationsabhängige Erhöhung der Seruminsulinkonzentrationen nachweisbar ist. Dies könnte als Auslöser für die weiter ablaufenden Stoffwechselvorgänge dienen (19).

Konzentrationsabhängig kommt es beim Menschen nach oraler und intravenöser Gabe von Zuckeraustauschstoffen zum Anstieg des Blutlactat. Im Gegensatz dazu zeigt sich nach

Glucoseinfusion nur eine geringe Lactatbildung. Die Lactat-Pyruvat-Quotienten ändern sich durch die gleichzeitige Erhöhung der Pyruvatkonzentrationen kaum. Infusionen von Fructose führen hingegen in höherer Dosierung (0,8 g/kg Körpergewicht/Std.) etwa zu einer Verdoppelung des Lactat-Pyruvat-Quotienten. Unmittelbar nach Absetzen der Fructoseinfusion normalisieren sich die Lactatspiegel und die Lactat-Pyruvat-Quotienten allerdings innerhalb kurzer Zeit (19).

Dietze, Wicklmayr et al. stellten bei Untersuchungen an Stoffwechselgesunden fest, daß nach Fructosezufuhr bei der Verwertung von Fructose gleiche Verhältnisse wie an der isoliert perfundierten Tierleber vorliegen (5). Es wird vermutet, daß 55 % der aufgenommenen Fructose protrahiert in Glucose und etwa 25 % in Lactat und Pyruvat umgebaut werden. Der Rest (20-30 %) der zugeführten Fructose steht für Glykogen- und Triglyceridsynthese, sowie für die Endoxydation in der Leber zur Verfügung.

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die wichtige Funktion der Magenentleerung bei der Glucoseregulation zeigt die vergleichende intraduodenale und orale Glucoseapplikation bei stoffwechselgesunden Probanden (Tab. 2,3; Abb. 2). Bereits früher wurde gefunden, daß bei intraduodenaler Applikation verschiedener Glucosemengen die venösen Blutglucosekonzentrationen im Vergleich zur oralen Verabreichung signifikant schneller normalisiert werden (12). Andere Parameter wie die den arteriellen Blutglucosekonzentra-

tionen entsprechenden kapillären Blutglucosespiegel (18), sowie die Konzentrationen des Seruminsulins und der freien Fettsäuren wurden jedoch nicht untersucht. Da bei kurzzeitiger intraduodenaler Gabe hoher Glucosemengen (100 g in 20 %-iger Lösung) wahrscheinlich infolge erheblicher osmotisch bedingter Flüssigkeitsverluste ins Darmlumen starke Unverträglichkeitserscheinungen auftreten, wurde in den vorliegenden Untersuchungen eine kleinere Glucosemenge (50 g in 12,5 %-iger Lösung) über einen Zeitraum von 15 Minuten verabreicht. Es zeigt sich, daß die Ausschaltung eines wichtigen Gliedes des Regelmechanismus verstärkte und überschießende Veränderungen nach sich zieht. Die Seruminsulinkonzentrationen steigen nach intraduodenaler Glucoseapplikation rasch auf hohe Werte an, normalisieren sich schneller und führen nach 60 Minuten zu einem deutlichen Absinken der kapillären und insbesondere der venösen Blutglucosekonzentrationen bis unter die entsprechenden Ausgangswerte. Demgegenüber werden nach oraler Verabreichung der gleichen Glucosemenge nur etwa halb so hohe Seruminsulinkonzentrationen erreicht, die jedoch dann im Vergleich zum Ausgangswert länger erhöht bleiben (Abb. 2). Für die überschießende Regulation spricht auch, daß 70 bis 90 Minuten nach intraduodenaler Glucoseapplikation die periphere Glucoseaufnahme - beurteilt an den kapillar - venösen Differenzen der Blutglucosekonzentration - trotz deutlich subnormalen Blutglucosekonzentrationen weiterläuft. Vielleicht spielt hier die rasch einsetzende Glucoseproduktion in der Leber eine Rolle (9,23).

Neben Glucose wirken die während der intestinalen Glucoseresorption freigesetzten Entero hormone direkt auf die Insulinsekretion ein (39,1,33). Bereits vor etwa 10 Jahren wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen gefunden, daß die orale oder intestinale Verabreichung im Vergleich zur intravenösen Applikation gleicher Glucosemengen zu einer größeren Freisetzung von Insulin führt (8,24,31). Ausgehend von dieser Beobachtung konnte später gezeigt werden, daß mehrere gastrointestinale Hormone die Insulinsekretion unabhängig von einer erhöhten Blutglucosekonzentration stimulieren (33,38,39,3). Die wichtigsten dieser Hormone sind Sekretin, Gastrin, Pankreocymmin und Enteroglucagon. Sie sind heute mit spezifischen radioimmunologischen Methoden bestimmbar. Nach oraler Applikation von 200 g Glucose konnte auch am Menschen ein mehr oder weniger starker Anstieg dieser Hormone nachgewiesen werden (41). Bei vergleichenden Untersuchungen zeigen die Sekretinspiegel nach intravenöser Glucoseinfusion keine Änderung, während nach oraler oder intraduodenaler Glucoseapplikation ein deutlicher Anstieg der Sekretinkonzentrationen im Blut beobachtet werden kann (1). Die Regulation der gastrointestinalen Hormone ist sehr kompliziert. Im Tierversuch konnte kürzlich die insulinsekretorische Wirkung neuer, bisher unbekannter Polypeptide des Gastrointestinaltrakts nachgewiesen werden (36,37).

Verdoppelt man die Zeitdauer der intraduodenalen Glucoseapplikation bei gleichbleibender Glucosemenge (50 g) von 15 auf 30 Minuten, so zeigen die im Venen- und Kapillarblut

gemessenen Glucosekonzentrationen während der Beobachtungsdauer keine wesentlichen Unterschiede. Auffallend ist, daß die Seruminsulinkonzentrationen, insbesondere innerhalb der ersten 30 Minuten, im Vergleich zu den Insulinkonzentrationen bei Probanden, die 50 g Glucose in 15 Minuten erhielten, verzögert ansteigen. Allerdings wurden die Insulinwerte nur bei drei Probanden bestimmt (Tab. 4). Dieser verzögerte Anstieg weist darauf hin, daß die Stimulation der endogenen Insulinsekretion auch bei intraduodenaler Glucoseapplikation, neben der Stimulation durch die Blutglucosekonzentration, direkt von der applizierten Glucosemenge pro Zeiteinheit abhängt. Eine lineare Beziehung von Seruminsulinkonzentration und verabreichter Glucosemenge pro Zeiteinheit konnte bereits nach oraler Glucoseapplikation und während intravenöser Dauerinfusion mit Glucose nachgewiesen werden (18,40). Wird eine Glucosemenge von 50 g innerhalb eines Zeitraumes von 2 Stunden kontinuierlich intraduodenal infundiert, so sind die beobachteten Veränderungen der Blutglucose- und Seruminsulinkonzentrationen im Vergleich zu kurzzeitigen Verabreichungen derselben Glucosemenge deutlich verzögert (Tab. 5). 60 bis 90 Minuten nach Infusionsbeginn erreichen die kapillären und venösen Blutglucosekonzentrationen jedoch dieselben Maximalwerte, wie nach Kurzinfusion von 50 g Glucose. Die Seruminsulinkonzentrationen steigen nur sehr träge an. Erst 90 Minuten nach Infusionsbeginn findet sich ein Anstieg auf maximal $35 \mu\text{E/ml}$. Bis zur 90. Minute nach Beginn der Glucosezufuhr ist der Anstieg der Seruminsulinspiegel nahezu linear.

Offenbar lassen die Mechanismen der Glucoseregulation die Blutglucosekonzentrationen weitgehend unabhängig von der enteralen Applikationsart und Glucosemenge auf eine bestimmte maximale Höhe ansteigen. Das Ausmaß der Insulinsekretion scheint von der pro Zeiteinheit verabreichten Glucosemenge abzuhängen. Deshalb ist, im Vergleich zu einer Kurzinfusion von 50 g Glucose nach intraduodener Dauerinfusion gleicher Dosis trotz der maximal angestiegenen Glucosekonzentration die Insulinausschüttung verzögert und absolut geringer.

Stoffwechselgesunde Probanden lassen nach intraduodener und nach oraler Applikation von Fructose im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten vor Untersuchungsbeginn nur geringe Änderungen der Konzentrationen der Blutglucose und des Seruminsulins erkennen. Ebenso wenig zeigen sich ausgeprägte Unterschiede der untersuchten Parameter (Blutglucose, Seruminsulin, freie Fettsäuren und Lactat) bei Vergleich beider Applikationsarten (Tab. 6,7).

Nach oraler und intraduodener Fructoseverabreichung steigen die Blutglucosekonzentrationen im Kapillar- und Venenblut etwas an (im Mittel um maximal 9 bis 22 mg/100 ml). Insbesondere zu Beginn der intraduodenalen Fructoseverabreichung sind die Unterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant (Tab. 6) ($p < 0,001 - 0,002$). Die Insulinkonzentrationen differieren in beiden Gruppen kaum. Unterschiede, wie sie bei gleich hoch dosierter oraler oder intraduodener Glucoseverabreichung gefunden wurden, sind nicht nachweisbar. Der maximale Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert be-

trägt 8 μ E/ml (orale Fructoseapplikation) und 9 μ E/ml (intraduodenale Fructoseapplikation) jeweils 30 Minuten nach Untersuchungsbeginn. Trotz der nur geringen absoluten Anstiege bestehen signifikante Differenzen zu den jeweiligen Ausgangswerten ($p < 0,05$ bis $0,01$). Ebenso weisen auch die besonders nach intraduodenaler Fructosezufuhr beobachteten kapillar-venösen Differenzen der Blutglucosekonzentration bis zu 11 mg/100 ml auf eine zunehmende periphere Glucoseaufnahme und auf eine Insulinwirkung hin. Ob der geringe Anstieg der Blutglucosekonzentrationen allein oder ob zusätzlich eine Stimulation gastrointestinaler Hormone, insbesondere nach intraduodenaler Fructoseinfusion ursächlich für den initialen Insulinanstieg verantwortlich ist, kann mit dieser Untersuchung nicht entschieden werden.

Schon frühere Untersuchungen mit ähnlicher Versuchsanordnung ergaben nach oraler und intraduodenaler Fructoseverabreichung hinsichtlich des Verhaltens der venösen Blutglucose- und Fructosekonzentrationen ähnliche Ergebnisse (34). Die in beiden Gruppen enzymatisch bestimmten Fructosekonzentrationen im Blut ergaben im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten einen leichten Anstieg bis maximal 9 bzw. 10 mg/100 ml (Tab. 6,7). Wesentliche Differenzen in beiden Gruppen sind jedoch auch hier nicht erkennbar. Unabhängig von der Applikationsart des Monosaccharids Fructose zeigen die Konzentrationen der freien Fettsäuren einen praktisch identischen Abfall. Dieser Effekt, der auch nach parenteraler Fructoseapplikation sowie nach Zufuhr anderer Zuckeraustauschstoffe

regelmäßig auftritt, kann bis heute nicht eindeutig interpretiert werden (19,11). Der promptte Abfall der freien Fettsäuren ist - wie bereits seit langem bekannt - eine typische Folge der Insulinwirkung nach Glucoseverabreichung. Nach Applikation von Zuckeraustauschstoffen sind jedoch erhöhte Glucosekonzentrationen als wesentlicher Stimulus der endogenen Insulinsekretion, nicht bzw. nur angedeutet erkennbar. Allerdings konnte mit verschiedenen Untersuchungstechniken nachgewiesen werden, daß zumindest initial nach Fructoseverabreichung eine, wenn auch nur geringe gesteigerte Insulinsekretion besteht. Aufgrund der sehr empfindlichen Reaktion des antilipolytischen Systems auf Insulin (17) reicht diese geringe Insulinsekretion möglicherweise bereits aus, um den Abfall der Konzentrationen der freien Fettsäuren im Blut zu bewirken. Jedoch werden auch andere zusätzliche Mechanismen diskutiert (32).

Ebenso wie nach intravenöser Infusion von Fructose zeigt sich nach oraler und intraduodenaler Applikation ein Anstieg der Lactatkonzentrationen im peripheren Blut. Als Ausdruck des Redoxpotentials der Leber, können die Lactat-Pyruvat-Quotienten während einer Fructosedauerinfusion (0,5 - 0,8 g/kg Körpergewicht/Std.) auf etwa das Doppelte der Ausgangswerte ansteigen. Nach Infusionsende ist die Lactatämie innerhalb kurzer Zeit rückbildungsfähig (19). Im Gegensatz dazu ist der Lactatanstieg nach intraduodenaler Verabreichung einer ähnlich hohen Fructosemenge (0,69 g/kg Körpergewicht/15 Minuten) wesentlich weniger ausgeprägt. Die Lactat-Pyruvat-Quotienten

steigen im Vergleich zu den Ausgangswerten nur geringfügig und nicht signifikant an (Tab. 6). Am Ende des Beobachtungsraumes von zwei Stunden haben sich die Lactat- und Pyruvatkonzentrationen im peripheren Blut bereits nahezu normalisiert. Es wird vermutet, daß der Lactatanstieg nach Fructosezufuhr eine Folge der nur minimalen Insulinsekretion darstellt (5). Die Autoren nehmen an, daß die Leber ihre Energie weiterhin aus der Endoxydation der Fettsäuren bezieht, da durch den geringen Insulinspiegel die Lipolyse nur teilweise gehemmt wird. Das aus der Fructose anfallende Pyruvat wird nicht oxidiert, sondern als Lactat abgegeben.

Vergleicht man bei stoffwechselgesunden Probanden, die nach intraduodenaler Verabreichung von Glucose und Fructose auftretenden metabolischen Veränderungen in der Peripherie, so zeigen sich nochmals deutlich die bereits beschriebenen Unterschiede. Ähnlich wie bei intravenösen Dauerinfusionen bestehen deutliche Differenzen im Verhalten der Blutglucose- und Seruminsulinkonzentrationen (Tab. 2,6; Abb. 3). Die nach Glucosezufuhr beobachtete maximale absolute Seruminsulinkonzentration beträgt $77 \mu\text{E/ml}$; in der analogen Untersuchung mit Fructose zeigt sich nur ein mittlerer Anstieg des Seruminsulins auf $13 \mu\text{E/ml}$. Im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten beträgt der maximale Anstieg der Blutglucosekonzentration nach Glucosegabe im Mittel $80 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ im Kapillarblut im Gegensatz zu $18 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ nach Fructosezufuhr. Ähnliche Differenzen nach intraduodenaler Fructose- und Glucoseapplikation - allerdings nur bei Untersuchung der venösen

Blutglucosekonzentration - wurden bereits früher beschrieben (34).

Analoge Unterschiede, wie sie nach oraler und intra-duodener Applikation von Glucose oder Fructose bei Stoffwechselgesunden bestehen, zeigen entsprechende Untersuchungen nach oraler Zufuhr dieser Monosaccharide bei Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus (Tab. 8,9; Abb. 4). Es wird deutlich, daß der Zuckeraustauschstoff Fructose bei gut kompensierter Stoffwechsellage ebenfalls nur zu einem mäßigen Anstieg der Blutglucosekonzentrationen führt. Im Gegensatz dazu bewirkt die orale Verabreichung von 50 g Glucose bei denselben Patienten nahezu eine Verdoppelung der venösen Blutglucosekonzentrationen.

Die Konzentrationen des Seruminsulins und der freien Fettsäuren in den beiden Gruppen verhalten sich ebenfalls nahezu gleich (Abb. 5). Offenbar wird also bei den untersuchten Patienten die Insulinsekretion durch die vorherige Sulfonylharnstoffmedikation etwa gleich stark stimuliert. Bei gleicher Insulinkonzentration führt die Glucoseverabreichung im Vergleich zu einer äquimolar dosierten Fructosemenge zu einem erheblichen Anstieg der Blutglucosekonzentrationen. Die bei Diabetikern zwar noch vorhandene, aber bereits eingeschränkte Insulinsekretion reicht nach Fructoseapplikation offensichtlich noch aus, um die aus Fructose protrahiert gebildete Glucose zu metabolisieren. Eine Überflutung des diabetischen Organismus mit Glucose wird vermieden. Dies unterstreicht den Wert des Zuckeraustauschstoffs Fructose in der Diätetik des Diabetes mellitus.

5. Zusammenfassung

Bei stoffwechselgesunden Personen wurden vergleichende Untersuchungen metabolischer Veränderungen nach intraduodenaler und oraler Glucose- bzw. Fructoseapplikation durchgeführt. 9 Probanden wurde 50 g Glucose (12,5 %-ige Lösung) oral bzw. intraduodenal innerhalb 15 Minuten verabreicht. Die gleiche Glucosedosis wurde bei 6 bzw. 7 Personen über einen längeren Zeitraum von 30 und 120 Minuten infundiert. Fructose (50 g als 12,5 %-ige Lösung) wurde bei 6 Normalpersonen oral und bei 8 Probanden intraduodenal gegeben. Weiterhin wurden bei 6 Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus vom Erwachsenentyp Glucose und Fructose (jeweils 50 g als 12,5 %-ige Lösung) innerhalb von maximal 5 Minuten oral appliziert.

Die Blutglucose wurde im Kapillar- und Venenblut enzymatisch mit Hexokinase/Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase in Doppelanalysen bestimmt. Weiterhin wurden die Konzentrationen des radioimmunologisch messbaren Insulins, der freien Fettsäuren, des freien Glycerins sowie von Lactat und Pyruvat im Blut analysiert.

Bei intraduodenaler Glucosezufuhr wird ein wichtiger Bestandteil des Regelmechanismus der Blutglucosekonzentration, nämlich die Magenentleerung, umgangen. Im Vergleich zur oralen Glucosegabe zeigt sich eine verstärkte und überschießende Wirkung auf Blutglucose- und Seruminsulinkonzentrationen, die auf die unmittelbar einsetzende intestinale Resorption und die

dabei freigesetzten Enterohormone zurückzuführen sind. Die Seruminsulinkonzentrationen steigen nach intraduodener Glucosezufuhr rasch auf hohe Werte an (maximal im Mittel $77 \mu\text{E/ml}$) und normalisieren sich schneller. Demgegenüber werden nach oraler Verabreichung der gleichen Glucosemenge bei denselben Probanden nur etwa halb so hohe Seruminsulinkonzentrationen erreicht, die jedoch dann im Vergleich zum Ausgangswert länger (bis zu etwa 90 Minuten) erhöht bleiben. Eine Verlängerung der Zeitdauer der intraduodenalen Zufuhr derselben Glucosemenge führt im Vergleich zur kurzzeitigen Glucoseapplikation zu einem verspäteten Anstieg und zu absolut niedrigeren Seruminsulinkonzentrationen. Bei einem nahezu gleichen maximalen Anstieg der Glucosekonzentrationen im Venen- und Kapillarblut zeigt dies die Abhängigkeit der Insulinsekretion von der pro Zeiteinheit intraduodenal verabreichten Glucosemenge.

Stoffwechselgesunde Probanden reagieren weder nach intraduodener noch nach oraler Applikation von Fructose mit einer wesentlichen Änderung der Blutglucosekonzentrationen und der Seruminsulinspiegel, während sie nach Glucoseverabreichung einen erheblichen Anstieg dieser Parameter aufweisen. Ebensovien bestehen wesentliche Unterschiede im Verhalten der untersuchten Parameter bei intraduodener und oraler Applikation der gleichen Fructosemenge. Der für die Regulation der Glucosehomöostase nach enteraler Glucosezufuhr bedeutsame Mechanismus der Magenentleerung spielt demnach für die Regulation der Glucosehomöostase nach enteraler Fructose-

zufuhr keine wesentliche Rolle. Der nach oraler und intra-duodenaler Fructoseverabreichung beobachtete Anstieg des Blutlactat (bis zu 19 bzw. 17 mg/100 ml) ist innerhalb des Untersuchungszeitraums von 120 Minuten reversibel.

Untersuchungen bei Probanden mit beeinträchtigter Insulinsekretion, also bei Diabetikern vom Typ des Erwachsenen-diabetes, lassen die Überlegenheit der Verwertung von Fructose im Vergleich zu Glucose deutlich erkennen. Die Blutglucose-spiegel steigen nach Glucosezufuhr wesentlich höher an als nach Verabreichung einer äquimolaren Fructosemenge. Die Konzentration des Seruminsulins und der freien Fettsäuren zeigen in beiden Gruppen keine Unterschiede. Offenbar war also bei den Patienten die Insulinsekretion durch die gleichzeitig mit der Kohlenhydratverabreichung erfolgte Sulfonylharnstoffmedikation maximal stimuliert. Eine stärkere (Glucose-) Belastung mußte also im Vergleich zu einer schwächeren (Fructose-) Belastung zu einem erheblichen Anstieg der Blutglucosekonzentrationen führen. Die im Vergleich zu Glucose geringe Beeinflussung wichtiger Metabolitkonzentrationen des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die offenbar weitgehende Unabhängigkeit des Fructosestoffwechsels von enteralen Regulationsmechanismen unterstreichen den Wert dieses Zuckeraustauschstoffes für die Diätetik des Diabetes mellitus.

6. Literaturverzeichnis:

1. Chisholm, D., Kraegen, E., Young, J. and L. Lazarus:
Comparison of secretin response to oral, intraduodenal or
intravenous glucose administration.
Horm. Metab. Res. 3, 180 (1971)
2. Crane, R.K.:
Intestinal absorption of sugars.
Physiol. Rev. 40, 789 (1960)
3. Creutzfeldt, W., Feurle, G. and H. Ketterer:
Effect of gastrointestinal hormones on insulin and glucagon
secretion.
New Engl. J. Med. 282, 1139 (1970)
4. Czok, R. and W. Lamprecht:
Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat.
In: Bergmayer, H.U., Methoden der enzymatischen Analyse, Band II,
Verlag Chemie, Weinheim, 1970, S. 1407
5. Dietze, G., Wicklmayr, M., Grunst, G., Stiegler, S. und
H. Mehnert:
Die Verwertung von Glucose und Fructose in Leber und Muskel
beim Menschen.
Internat. J. Vit. Nutr. Res., Suppl. 1975, (im Druck)
6. Duncombe, W.:
The colorimetric microdetermination of long chain fatty acids.
Biochem. J. 88, 7 (1963)
7. Eggstein, M. und F.H. Kreutz:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.
Klin. Wschr. 44, 262 (1966)
8. Elrick, H., Stimmler, L., Hlad, C. and J. Arai:
Plasmainulinresponse to oral and intravenous glucose admi-
nistration.
J. Clin. Endocrin. 24, 1076 (1964)
9. Fehlig, P. and J. Wahren:
Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic
glucose and amino acid metabolism in man.
J. clin. Invest. 50, 1702 (1971)
10. Förster, H.:
Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Fructose und Sorbit.
Inaugural Dissertation, München 1962

11. Förster, H.:
Metabolische und diätetische Bedeutung der Zuckeraustauschstoffe.
Aus: Metabol. und klin. Aspekte der Kohlenhydrate in der Ernährung, Verlag Kirchheim & Co., Mainz, 1973
12. Förster, H. und H. Mehnert:
Orale und intraduodenale Glucose- sowie Fructosebelastung mit verschiedener Dosierung.
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Medizin 73. Kongreß 1967
13. Förster, H. und H. Mehnert:
Resorptions- und Sekretionsprüfungen bei Perfusion des Rattendarmes mit hypo- und hypertonen Glucoselösungen.
Klin. Wschr. 41, 1167 (1963)
14. Förster, H. und H. Hoffmann:
Biochemische Überlegungen zur Verwendung der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung.
Infusionstherapie 1: 265 (1973/74)
15. Förster, H., Haslbeck, M. und H. Mehnert:
Zur Bedeutung der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung.
Infusionstherapie 1: 199 (1973/74)
16. Froesch, E.R.: tissue
Fructose metabolism of adipose of normal and acutely diabetic rat.

An international symposium on the clinical and metabolic aspects of laevulose. Royal Society of Medicine, 4., 5. April 1963, London
17. Gries, F., Berger, M. und K. Oberdisse:
Untersuchungen zum antilipolytischen Effekt des Insulins am menschlichen Fettgewebe in vitro.
Diabetologia 10, 459 (1974)
18. Haslbeck, M.:
Untersuchungen zur Regulation der Blutglucose bei Stoffwechselgesunden und bei Diabetikern.
Habilitationsschrift 1975, München
19. Haslbeck, M.:
Zur parenteralen Verabreichung von Zuckeraustauschstoffen mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus.
Infusionstherapie 1: 569-576 (1973/74)
20. Herbert, V., Lau, K., Gottlieb, C. and S. Bleicher:
Coated chercal immunoassay of insulin.
J. Clin. Endocr. 25, 1043 (1965)

21. Hohorst, H.:
L-(+)-Lactat. In: Bergmayer, H.U., Methoden der enzymatischen Analyse, Bd. II, Verlag Chemie, Weinheim, 1970, S. 1425
22. Löffler, G. und L. Weiss:
Radioimmunologische Bestimmung von Insulin im Serum.
In: Methoden der Hormonbestimmung, Breuer, H. Hamel, D. und H. Kruskemper (Hsg.), G. Thieme, Stuttgart 1975
23. Madison, L.:
Role of insulin in the hepatic handling of glucose.
Arch. Int. Med. 123, 284 (1969)
24. McIntyre, N., Holdsworth, C. and D. Turner:
Intestinal factors in the control of insulin secretion.
J. Clin. Endocr. 25, 1317 (1965)
25. Mehnert, H., Dietze, G. und M. Haslbeck:
Zucker und Zuckeraustauschstoffe in der Diätetik von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels.
Nutr. Metabol. 18 (Suppl. 1): 171-190 (1975)
26. Mehnert, H. und H. Förster:
Untersuchungen über den Mechanismus der Magenentleerung bei Mensch und Ratte nach oraler Applikation verschiedener Zucker.
Diabetologia 4, 26-33 (1968)
27. Mehnert, H., Förster, H., Geser, C.A. and M. Haslbeck:
Clinical use of carbohydrates in parenteral nutrition.
In Meng and Law Parenteral Nutrition (Thomas, Springfield 1968)
28. Mehnert, H. und M. Haslbeck:
Metabolische und diätetische Bedeutung der Zuckeraustauschstoffe bei Diabetes mellitus.
Aus Metabol. und klin. Aspekte der Kohlenhydrate in der Ernährung, S. 226, Verlag Kirchheim & Co., Mainz, 1973
29. Nilson, L.H. and E. Hultmann:
Liver and muscle glycogen in man after glucose and fructose infusion.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 33: 5 (1974)
30. Paul, P. and W. M. Bortz:
Turnover and oxidation of plasma glucose in man and obese humans.
Metabism 18: 570 (1969)
31. Perley, M. and D. Kipnis:
Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: Studies in normal and diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 46, 1954 (1967)

32. Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N. and E.A. Newsholme:
The glucose fatty acid cycle, its role in insulin sensitivity
and the metabolic disturbance of diabetes mellitus.
Lancet 1: 785 (1963)
33. Raptis, S.:
Enterohormone und endokrines Pankreas.
G. Thieme, Stuttgart, 1974
34. Roßmann, H.:
Der Einfluß von Fructose, Saccharose und Invertzucker auf
die Serumkonzentrationen von Glucose, Fructose, Phosphat,
Pyruvat und Lactat.
Inaugural Dissertation, München, 1968
35. Schmidt, F.:
Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose neben-
einander.
Klin. Wschr. 39, 1244 (1961)
36. Shabaan, A., Turner, D. and V. Marks:
Sustained insulin release in response to intravenous infusion
of insulin releasing polypeptide (IRP) in the rat.
Diabetes 23, 902 (1974)
37. Turner, D., Etheridge, L., Marks, V., Brown, J. and V. Mutt:
Effectiveness of the intestinal polypeptides IRP, GIP, VIP,
and Motilin on insulin release in the rat.
Diabetologia 10, 459 (1974)
38. Unger, R. and A. Eisentraut:
Entero-Insular-Axis
Arch. Intern. Med. 123, 261 (1969)
39. Vance, J., Stoll, W., Fariss, B. and R. Williams:
Exaggerated intestinal insulin and glucagon responses in
human subjects.
Metabolism 21, 405 (1972)
40. Vigener, B.:
Stoffwechseluntersuchungen während und nach Dauerinfusion von
Glucose am Menschen.
Inaugural Dissertation, München, 1975
41. Young, J., Lazarus, L. and D. Chisholm:
Secretin and pancreozymin - cholecystokinin after glucose.
Lancet 2, 914 (1968)

Lebenslauf

Geboren: 7. 6. 1948 in Reutlingen

Eltern: Gustav Huber
Ida Huber, geb. Nädele

Volksschule: 1955- 1959 in Reutlingen

Höhere Schule: 1959 - 1967 Johannes-Kepler-Gymnasium
Reutlingen
1967 Abitur

Studium: Sommersemester 1969 Jura, Universität
Tübingen
Sommersemester 1970 Studium der Medizin
an der Universität München
1971 Vorphysikum
1973 Physikum
1976 Medizinisches Staatsexamen

Bisherige

Tätigkeiten: 1967 - 1969 Wehr- bzw. Ersatzdienst

